

Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei Patienten mit akutem Atemnotsyndrom (ARDS)

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät

der Universität Leipzig

eingereicht von:	Julia Striffler 11.03.1987/ Würzburg
angefertigt in:	Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie Universitätsklinikum Leipzig Direktor: Professor Dr. med. Sebastian Stehr
Betreuer:	PD Dr. med. habil. Sven Laudi, M.A. Leitender Oberarzt Intensivmedizin Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie Universitätsklinikum Leipzig

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 22.06.2021

für Oskar Groß

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Die intensivmedizinische Relevanz des ARDS	1
1.2 Problematik der Anämie in der Intensivmedizin.....	5
1.3 Aktuelle Datenlage zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten	7
1.4 Leitlinienempfehlungen zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten	11
1.5 Zielstellung	14
2 Material und Methoden	17
2.1 Studiendesign, Patientenrekrutierung.....	17
2.2 Datenerhebung.....	17
2.2.1 Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten	17
2.2.1.1 Demographische Daten	17
2.2.1.2 Diagnose des ARDS.....	18
2.2.1.3 Risikofaktoren für ein ARDS.....	18
2.2.1.4 Vorerkrankungen.....	19
2.2.2 Morbidität des Patientenkollektivs.....	19
2.2.2.1 Schweregrad des ARDS.....	19
2.2.2.2 Prävalenz und Schweregrad der Anämie	20
2.2.2.3 Intensivmedizinische Risikoscores bei Aufnahme.....	20
2.2.3 Transfusion von Erythrozytenkonzentraten	21
2.2.4 Einteilung der Patienten	22
2.2.4.1 Einteilung nach der durchschnittlichen Hämoglobinkonzentration .	22
2.2.4.2 Einteilung nach der kumulativen Transfusionsmenge	23
2.2.4.3 Einteilung nach der täglichen Transfusionsmenge	23
2.2.5 Outcome- und Oxygenierungsparameter	23
2.2.5.1 Letalität auf Intensivstation, Aufenthaltsdauer	23
2.2.5.2 Morbidität und Organkomplikationen im stationären Verlauf.....	24
2.2.5.3 Indices der globalen Sauerstoffversorgung.....	25
2.3 Statistische Auswertung.....	26
3 Ergebnisse.....	27
3.1 Charakteristika des gesamten Patientenkollektivs	27
3.1.1 Demographische Einordnung	27
3.1.2 Morbidität	29
3.1.3 Transfusion von Erythrozytenkonzentraten	31
3.2 Zuordnung der einbezogenen Patienten zu den vordefinierten Gruppen	32
3.3 Vergleich der Aufnahmeparameter in den definierten Patientengruppen	33
3.3.1 Anämie	33

3.3.2	Schweregrad des ARDS	35
3.3.3	Morbidität bei Aufnahme	37
3.4	Outcome in Abhängigkeit von der Hämoglobinkonzentration	38
3.4.1	Letalität, Aufenthaltsdauer und Tage ohne Organunterstützung	38
3.4.2	Morbidität und Organdysfunktionen	40
3.4.3	Indices der globalen Oxygenierung	41
3.5	Outcome in Abhängigkeit von der Transfusionsmenge	42
3.5.1	Outcome in Abhängigkeit von der kumulativen Transfusionsmenge	42
3.5.1.1	Letalität, Aufenthaltsdauer und Tage ohne Organunterstützung	42
3.5.1.2	Morbidität und Organdysfunktionen	44
3.5.1.3	Indices der globalen Oxygenierung	45
3.5.2	Outcome in Abhängigkeit von der täglichen Transfusionsmenge	46
3.5.2.1	Letalität	46
3.5.2.2	Aufenthaltsdauer und Tage ohne Organunterstützung	47
3.5.2.3	Morbidität und Organdysfunktionen	49
3.5.2.4	Indices der globalen Oxygenierung	50
4	Diskussion	51
4.1	Methodenkritik	52
4.2	Transfusionsmanagement im akuten Lungenversagen	53
4.2.1	Einordnung des Patientenkollektivs	53
4.2.2	Anämie und akutes Lungenversagen	57
4.2.3	Bluttransfusionen im akuten Lungenversagen	61
4.2.3.1	Transfusionen und Letalität	61
4.2.3.2	Transfusionen und sekundäre Outcomeparameter	65
4.2.4	Transfusionen und Gewebeoxygenierung	70
4.2.4.1	Problem der Indikationsstellung zur Transfusion	70
4.2.4.2	Fragliche Verbesserung der Gewebeoxygenierung	75
4.2.5	Risikoabwägung Anämie/ Transfusion	78
4.3	Fazit	82
5	Zusammenfassung der Arbeit	83
6	Literaturverzeichnis	87
7	Anlagen	102
7.1	Abbildungsverzeichnis	102
7.2	Tabellenverzeichnis	103
8	Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit	104
9	Danksagung	105

Abkürzungsverzeichnis

AABB	American Association of Blood Banks
Abb.	Abbildung
AECC	American European Consensus Conference
ADP, ATP	Adenosindiphosphat, Adenosintriphosphat
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score II
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome, Synonym: akutes Lungenversagen, akutes Atemnotsyndrom
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CO₂	Kohlenstoffdioxid
DO₂	Sauerstoffangebot (Angabe in ml O ₂ /min)
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
EK	Erythrozytenkonzentrat(e)
EKG	Elektrokardiogramm
FiO₂	Sauerstoffanteil der Inspirationsluft
ges.	gesamt
Hb	Hämoglobinkonzentration (in g/dl angegeben, Umrechnung in die SI-Einheit mmol/l durch Multiplikation mit dem Faktor 0,621)
Hf	Herzfrequenz
HLA	Human Leukocyte Antigen, Histokompatibilitätsantigen
HPV	Hypoxische pulmonale Vasokonstriktion
ICD	International Classification of Diseases
IQR	Interquartilabstand= Bereich zwischen 25. und 75. Perzentile
ITS	Intensivstation
KG	Körpergewicht
MW	Mittelwert
NO	Stickstoffmonoxid
O₂	Sauerstoff
OR	Odd's Ratio
PaO₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PBM	Patient Blood Management
PvO₂	gemischt- venöser Sauerstoffpartialdruck
RCT	Randomised Controlled Trial
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
ScvO₂	zentral-venöse Sauerstoffsättigung
SD	Standard Deviation, Standardabweichung
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment Score
spp.	Spezies
SvO₂	gemischt- venöse Sauerstoffsättigung
Tab.	Tabelle
TACO	Transfusion Associated Circulatory Overload
TRALI	Transfusion Associated Acute Lung Injury
TRIM	Transfusion Related Immunomodulation
vs.	versus
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

Zu den Herausforderungen der Intensivmedizin gehört die Vermeidung einer Gewebehypoxie. Resultieren kann diese unter anderem aus einer eingeschränkten pulmonalen Funktion oder einer schweren Anämie. Die Kombination aus beidem birgt entsprechend besondere therapeutische Schwierigkeiten. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, inwiefern Patienten mit einer schweren pulmonalen Dysfunktion im Rahmen eines akuten Lungenversagens durch eine zusätzliche Kompromittierung der Gewebeoxygenierung bei gleichzeitig vorliegender Anämie gefährdet sind und in welchem Rahmen sie von einer Therapie mit Erythrozytenkonzentraten profitieren.

1.1 Die intensivmedizinische Relevanz des ARDS

Das akute Lungenversagen (ARDS, *Acute Respiratory Distress Syndrome*) tritt klinisch mit einer durch verschiedene Faktoren bedingten akut beginnenden respiratorischen Insuffizienz und einer schweren arteriellen Hypoxämie sowie mit bilateralen pulmonalen Infiltraten in Erscheinung ¹. Erstmals 1967 als eigenständige Krankheitsentität beschrieben ², unterlagen die genauen Definitionskriterien seitdem mehrfachen Änderungen: Weite Verbreitung fand die 1994 veröffentlichte Definition der American- European Consensus Conference (AECC) ³, in der das ARDS als schwere Form einer akuten Lungenschädigung (ALI, *Acute Lung Injury*) definiert wird. Der Quotient aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) und dem fraktionellen Anteil an Sauerstoff in der Inspirationsluft (FiO_2), der sogenannte Horovitz-Quotient, wurde dabei

zur Unterscheidung herangezogen (ALI: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$, ARDS: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$). Zusätzlich waren zur Diagnosestellung in der Röntgen-Thorax-Aufnahme sichtbare bilaterale pulmonale Infiltrate gefordert, außerdem sollte die Möglichkeit eines kardial bedingten Lungenödems durch Messung eines pulmonalarteriellen Verschlussdruckes von unter 18 mmHg ausgeschlossen werden ³. Diese Definitionskriterien wurden aufgrund ihrer schlechten Objektivierbarkeit sowie ihrer geringen diagnostischen Sensitivität und Spezifität 2011 von einem Expertengremium unter Förderung durch internationale Fachgesellschaften überarbeitet. In der daraus hervorgegangenen, aktuell gültigen Berlin-Definition ¹ werden je nach vorliegendem Horowitz-Quotienten ein leichtes, ein moderates und ein schweres Lungenversagen unterschieden. Zudem wurden die Diagnosekriterien der AECC-Definition präzisiert und Mindestanforderungen bezüglich einer maschinellen Beatmung ergänzt (siehe Tabelle 1).

Zeitlicher Verlauf	Beginn innerhalb von 1 Woche nach Auftreten einer Akutpathologie oder neuer/progredienter respiratorischer Symptome
Bildgebung Thorax	Bilaterale Verschattungen, die nicht vollständig durch Ergüsse, Atelektasen oder solide Raumforderungen erklärbar sind
Ursprung des Lungenödems	Respiratorische Insuffizienz nicht vollständig durch kardiale Dekompensation oder Hypervolämie erklärbar
Oxygenierung	
- Leichtes ARDS	$200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ mit PEEP oder CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
- Moderates ARDS	$100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ mit PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
- Schweres ARDS	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ mit PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$

Tab. 1 Diagnosekriterien des Acute Respiratory Distress Syndrome nach der Berlin- Definition (modifiziert nach ¹)

Bezüglich der Risikofaktoren für die Entstehung eines ARDS werden einerseits direkte Lungenschädigungen, meist im Rahmen einer Pneumonie, seltener einer Aspiration oder einer traumatischen Lungenkontusion, und andererseits indirekte pulmonale

Schädigungen, unter anderem als Folge von Sepsis, Massentransfusionen oder akuter Pankreatitis, unterschieden ^{4,5}. Das pathophysiologische Korrelat der ausgeprägten Hypoxämie stellen vor allem die Ausbildung eines pulmonalen Ödems sowie eine Surfactantdysfunktion im Rahmen von Inflammationsprozessen mit einer konsekutiv ausgeprägten Atelektasenbildung dar ^{4,5}. Gleichzeitig wird im Rahmen der Inflammation eine Aufhebung der physiologischen hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion (HPV) beschrieben ⁶. Aus der Kombination von Atelektasenbildung und fehlender HPV resultiert schließlich ein massiv erhöhter intrapulmonaler Rechts-Links-Shunt, durch den nicht oxygeniertes Blut in den Körperkreislauf gelangt ^{5,6}.

Bezüglich der Inzidenz des akuten Lungenversagens gaben zwischen 1988 und 2005 durchgeführte Untersuchungen Zahlen zwischen 1,5 und 78,9 Fällen pro 100 000 Personen und Jahr ⁷⁻¹⁴ an, wobei diese Daten aufgrund der strukturellen Unterschiede in den verschiedenen untersuchten Regionen sowie der unterschiedlichen Erhebungs- und Analysemethoden nur eingeschränkt vergleichbar waren. Auch die einem Großteil der Arbeiten zugrunde liegende Diagnosestellung des ARDS anhand der AECC-Definition ³ dürfte aufgrund ihrer schwierig zu objektivierenden Kriterien zu den stark variierenden Zahlen beigetragen haben. Als aufgrund ihrer Größe beziehungsweise ihres Designs besonders repräsentativ kann die 2005 von Rubenfeld und Kollegen veröffentlichte prospektive Kohortenstudie ¹³ gewertet werden, die das Vorkommen von ALI und ARDS anhand von 1113 nach den oben erläuterten AECC-Kriterien ³ diagnostizierten Fällen in 21 Krankenhäusern in King County, Washington, USA evaluierte. Ihre Ergebnisse belegten eine Inzidenz von 78,9 Fällen pro 100 000 Personen und Jahr, womit andere Schätzungen bei weitem übertroffen wurden.

Zur prospektiven Evaluation der 2012 etablierten Berlin-Definition des ARDS in einem multizentrischen internationalen Setting wurde 2016 die LUNG-SAFE- Studie ¹⁵ veröffentlicht. In dieser Kohortenstudie wurden Daten von 12906 auf insgesamt 459 Intensivstationen in 50 Ländern behandelten Patienten analysiert. Die Prävalenz eines ARDS lag hier bei einem Beobachtungszeitraum von 4 Wochen im Jahr 2014 bei 10,4 % aller Intensivaufnahmen. Die Sterblichkeit auf der Intensivstation betrug insgesamt 35,3 %, für ein leichtes ARDS wurde die Letalität mit 29,7 %, für die moderate Form mit 35 % und für das schwere ARDS mit 42,9 % angegeben ¹⁵. Andere Studien geben die Letalität mit Zahlen zwischen 33,0 % und 57,9 % an ^{10,12,13,16,17}.

Die Therapie des akuten Lungenversagens besteht zunächst in der kausalen Therapie der Ursache, also beispielsweise der Sanierung eines infektiösen Fokus ^{4,5}. Als zentrales Element der symptomatischen intensivmedizinischen Therapie ist eine lungenprotektive maschinelle Beatmung zu nennen. Zu dieser gehört die Applikation niedriger Tidalvolumina von ≤ 6 ml pro kg Körpergewicht (KG) ¹⁸⁻²⁰ sowie höherer positiver endexpiratorischer Drücke (PEEP) ¹⁹⁻²³. Gleichzeitig sollte der sogenannte Driving Pressure, bei beatmeten Patienten dem Plateaudruck abzüglich des PEEP entsprechend, möglichst gering gehalten werden ²⁴. Darüber hinaus hat sich ein restriktives Flüssigkeitsmanagement zur Reduktion des Lungenödems in der Therapie des ARDS etabliert ²⁵, solange keine Sepsis, kein septischer Schock und keine Hypovolämie vorliegen ^{26,27}. Außerdem wird beim moderaten bis schweren ARDS eine intermittierende Bauchlagerung empfohlen ²⁷⁻³². Als Ultima ratio kann eine venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) eingesetzt werden ²⁷.

1.2 Problematik der Anämie in der Intensivmedizin

Unter Anämie wird eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration im Blut unter den alters- und geschlechtsspezifischen Normbereich, nach der WHO- Definition bei Männern unter 13 g/dl, bei Frauen unter 12 g/dl, verstanden ³³ (abweichend von der Vorgabe der Verwendung von SI-Einheiten wird in dieser Arbeit die Hämoglobinkonzentration durchgehend in g/dl angegeben um eine einfachere Vergleichbarkeit mit einem Großteil der diesbezüglichen Literatur zu gewährleisten). Eine Anämie ist bei intensivmedizinisch behandelten Patienten fast regelhaft zu diagnostizieren ^{34–37}. In etwa einem Drittel der Fälle sind Patienten bereits bei Aufnahme auf die Intensivstation anämisch ^{34,35,37,38}; unabhängig von der Hämoglobinkonzentration bei Aufnahme kann zudem bei nahezu allen Patienten nach einem mehrwöchigen stationären Verlauf eine Anämie nachgewiesen werden ^{34,36}. Neben akuten oder chronischen Blutverlusten durch Traumata, operative Eingriffe oder durch okkulte Verluste beispielsweise über den Gastrointestinaltrakt ³⁴ sind insbesondere bei intensivmedizinisch behandelten Patienten weitere Ursachen für die regelmäßig zu diagnostizierende Anämie zu beachten: Hierzu gehört ein nicht zu vernachlässigender Blutverlust durch mehrfache tägliche Blutentnahmen zu diagnostischen Zwecken. Untersuchungen zeigen einen hierdurch bedingten Verlust von durchschnittlich 40 ml pro Tag, der bei sehr kranken Patienten sogar noch höher liegt ^{34,38}. Für Patienten, die mit einem arteriellen Katheter versorgt sind, beträgt das während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation entnommene Blutvolumen im Mittel insgesamt etwa 900 ml ³⁴. Bei kritisch kranken Patienten werden als Ursache der Anämie zudem zytokinbedingte Störungen im Eisenstoffwechsel ^{39–41} sowie eine ebenfalls zytokinbedingte Inhibition der Funktion von Erythropoetin (EPO) angenommen ⁴². Hinzu

kommt eine verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten im Rahmen eines Inflammationsprozesses durch einen gesteigerten Abbau im retikuloendothelialen System ⁴³.

Die pathophysiologische Relevanz einer Anämie liegt darin, dass bei fallender Hämoglobinkonzentration die ausreichende Oxygenierung aller Gewebe gefährdet sein kann. Das gesamte Sauerstoffangebot an den Organismus ($\dot{D}O_2$, ml O_2 /min) lässt sich mit Hilfe folgender Formel berechnen:

$$\dot{D}O_2 \text{ [ml } O_2/\text{min}] =$$

$$\dot{Q} \text{ [l/min]} \times ((1,31 \text{ [ml } O_2/\text{g}]} \times \text{Hb [g/l]} \times \text{SaO}_2) + (0,03 \text{ [ml } O_2/(\text{l} \times \text{mmHg})] \times \text{PaO}_2[\text{mmHg}]))$$

\dot{Q} : Blutfluss (l/min)

1,31: Hüfner-Zahl (ml O_2 /g Hb)

Hb: Hämoglobinkonzentration des arteriellen Blutes (g/l)

SaO₂: Anteil des sauerstoffgesättigten Hämoglobins im arteriellen Blut (%)

0,03: Löslichkeitskoeffizient für O_2 im Blut (ml O_2 /l Blut/ mmHg PaO₂)

PaO₂: Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut (mmHg)

Hieraus wird ersichtlich, dass das systemische Sauerstoffangebot neben der Hämoglobinkonzentration auch vom Herzzeitvolumen sowie der arteriellen Sauerstoffsättigung abhängig ist. Wenn im Rahmen einer Anämie die Hämoglobinkonzentration vermindert ist, verfügt der gesunde Organismus über eine enorme Adaptationsfähigkeit, um eine adäquate Sauerstoffversorgung der lebenswichtigen Organe aufrechtzuerhalten: Zunächst steigt das Herzzeitvolumen durch Zunahme von Schlagvolumen und Herzfrequenz ⁴⁴. Sekundär wird ein Abfall der Hämoglobinkonzentration durch eine verstärkte Sauerstoffextraktion kompensiert ⁴⁵. Zusätzlich findet eine Redistribution der Durchblutung durch Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet zugunsten von Herz und Gehirn statt ⁴⁶. Darüber hinaus ist der Körper auch auf mikrovaskulärer Ebene durch verschiedene Anpassungsvorgänge in der

Lage, auf eine niedrige Hämoglobinkonzentration zu reagieren ^{47,48}. Gesunde Erwachsene sind in der Lage, einen akuten Abfall der Hämoglobinkonzentration auf unter 5 g/dl ohne einen Abfall des Sauerstoffverbrauchs oder einen Anstieg der Laktatkonzentration als Hinweis auf einen erhöhten anaeroben Stoffwechsel zu kompensieren ⁴⁹. Problematisch wird eine Anämie erst, wenn aus einer extrem niedrigen Hämoglobinkonzentration oder einer Einschränkung der physiologischen Adaptationsfähigkeit, beispielsweise im Rahmen einer koronaren Herzerkrankung ⁵⁰, einer Herzinsuffizienz ⁵¹ oder einer Sepsis ^{52,53} eine Gewebhypoxie resultiert. Entsprechend ist es nicht überraschend, dass eine Anämie insbesondere bei intensivmedizinischen Patienten, deren Adaptationsfähigkeit an eine niedrige Hämoglobinkonzentration aufgrund von verschiedenen Organdysfunktionen kompromittiert sein kann, mit einem erhöhten Risiko für ein schlechteres Outcome assoziiert ist: je niedriger die durchschnittliche Hämoglobinkonzentration, desto höher ist bei diesen Patienten die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation ^{34,35} und die Sterblichkeit ^{35,54–58}. Auch finden sich Hinweise auf eine durch eine Anämie bedingte längere Beatmungsdauer ^{54,55} sowie ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen ⁵⁷.

1.3 Aktuelle Datenlage zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

Über Jahrzehnte hinweg galten Bluttransfusionen als die bestmögliche Therapie der Anämie. Klassischerweise wurde zur Indikationsstellung die 1942 erstmals formulierte sogenannte 10/30-Regel genutzt, nach der die Notwendigkeit zur Gabe von Blutkonserven ab einem Hämoglobinwert von 10 g/dl und einem Hämatokrit von 30% gesehen wurde, ohne dass dieses Vorgehen jedoch anhand verlässlicher klinischer

Daten untermauert werden konnte ^{35,59}. Seit den 90er Jahren ist diese traditionelle Herangehensweise aufgrund der Ergebnisse mehrerer Studien in Frage gestellt worden- so verglich die 1999 von Hébert und Kollegen publizierte multizentrische RCT (TRICC, *Transfusion Requirements In Critical Care*) ⁶⁰ eine restriktive mit einer liberalen Transfusionsstrategie: Insgesamt 838 intensivmedizinische Patienten wurden randomisiert zwei Gruppen zugewiesen, wobei Patienten in der einen Gruppe nach liberalem Schema dann Erythrozytenkonzentrate erhielten, wenn die Hämoglobinkonzentration 10 g/dl unterschritt. Das Ziel war hier eine Hämoglobinkonzentration zwischen 10 und 12 g/dl zu erreichen. In der anderen, restriktiv transfundierten Gruppe wurden Erythrozytenkonzentrate hingegen erst ab einer Hämoglobinkonzentration von unter 7 g/dl mit einem Zielbereich von 7 bis 9 g/dl gegeben. Die Resultate zeigten bezüglich der Letalität innerhalb von 30 Tagen keine Nachteile für die Patienten der restriktiven Gruppe. Subgruppenanalysen kamen sogar zu dem Ergebnis, dass weniger kranke (APACHE II- Score ≤ 20) ebenso wie jüngere Patienten (< 55 Jahre) von einer restriktiven Strategie profitierten; in diesen Untergruppen konnte eine signifikante Letalitätsreduktion durch die restriktive Strategie nachgewiesen werden. Mit der Ausnahme von Patienten mit kardiologischen Erkrankungen (Akuter Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris) wurde insgesamt die restriktive im Vergleich zur liberalen Herangehensweise als mindestens gleichwertig, wenn nicht überlegen, eingestuft ⁶⁰.

Zahlreiche weitere randomisiert-kontrollierte Studien an verschiedenen Patientenkollektiven verglichen restriktive mit liberalen Transfusionsstrategien, wobei mehrheitlich ebenfalls keine Nachteile für die restriktiven Gruppen nachgewiesen werden konnten ⁶¹⁻⁶⁹. Observatorische Arbeiten beschrieben zudem nicht nur einen

fehlenden positiven Einfluss, sondern zu einem Großteil gravierende negative Auswirkungen von Bluttransfusionen - so wurde ein von anderen Faktoren unabhängiger Zusammenhang mit einer erhöhten Letalität^{34,35,70-72} sowie mit einem höheren Risiko für Infektionen⁷⁰⁻⁷² und für verschiedene Organdysfunktionen⁷⁰⁻⁷² festgestellt.

Obwohl die aktuelle Datenlage kaum Zweifel daran lässt, dass Bluttransfusionen mit negativen Auswirkungen verbunden sein können, ist weniger eindeutig, was genau sie so gefährlich macht. Bekannt und relativ klar definierbar sind unerwünschte Wirkungen („*serious adverse reactions*“ im Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts⁷³), die in einem direkten, nachweisbaren Zusammenhang mit einer Therapie mit Blutprodukten stehen. Hierzu zählen hämolytische und nicht hämolytische Transfusionsreaktionen sowie die Übertragung von Infektionskrankheiten. Die hierdurch bedingten transfusionsassoziierten Todesfälle liegen jedoch in Deutschland jährlich im einstelligen Bereich^{73,74}. Darüber hinaus können Transfusionen entweder im Rahmen eines transfusionsassoziierten Lungenversagens (TRALI, *Transfusion Related Acute Lung Injury*) oder durch eine Volumenüberladung (TACO, *Transfusion Associated Circulatory Overload*) in einer potentiell letalen Verschlechterung der pulmonalen Funktion resultieren⁷⁵⁻⁷⁹. Definiert wird das TRALI als eine innerhalb von sechs Stunden nach Transfusion auftretende dem ARDS ähnelnde schwere Lungendysfunktion, die unabhängig von anderen Risikofaktoren auftritt⁸⁰⁻⁸². Es wird von der initial mit ähnlicher Symptomatik einhergehenden transfusionsassoziierten Volumenüberlastung (TACO) abgegrenzt. Hierbei kommt es insbesondere bei großen Transfusionsvolumina und eingeschränkter kardialer Belastbarkeit zu Zeichen einer durch Hypervolämie bedingten kardialen Dekompensation^{83,84}. Röntgenologisch sind hier wie auch beim TRALI

bilaterale pulmonale Infiltrate nachweisbar, die jedoch mit Zeichen einer pulmonalvenösen Stauung einhergehen ^{83,84}. Diese beiden Entitäten zählen zu den häufigsten Ursachen direkt transfusionsassoziierter Todesfälle ^{73,85}.

Von den direkten transfusionsassozierten negativen Auswirkungen abzugrenzen ist jedoch eine Beeinflussung des Immunsystems des Empfängers durch Erythrozytenkonzentrate, die so genannte *Transfusion Related Immunomodulation* (TRIM), die sowohl eine Suppression der Immunantwort als auch eine Alloimmunisierung zur Folge haben kann ^{86,87}. Klinische Relevanz erlangte das Phänomen erstmals in den 1970er Jahren, als präoperative Transfusionen eingesetzt wurden, um nach Nierentransplantationen das Auftreten von Abstoßungsreaktionen zu vermindern ⁸⁸. Ursächlich kommen unter anderem immunologisch aktive Leukozyten des Spenders, im Spenderplasma zirkulierende lösliche HLA- Antigene, aber auch Spendererythrozyten und -thrombozyten sowie aus diesen Zellen freigesetzte Mediatoren in Frage ^{86,89,90}. Als mögliche Folgen wurden eine erhöhte Rezidivrate von Malignomen ^{91,92} und ein erhöhtes Risiko für nosokomiale Infektionen ^{70,87,93} diskutiert. Insgesamt kann auf Grundlage der gegenwärtig verfügbaren Daten jedoch keine gesicherte Aussage darüber getroffen werden, inwiefern und inwieweit der schädigende Einfluss von Erythrozytenkonzentraten, insbesondere bei intensivmedizinischen Patienten, auf eine Modulation des Immunsystems zurückzuführen ist ⁸⁹. Da angenommen wird, dass für die TRIM- Effekte teilweise Leukozyten beziehungsweise aus diesen freigesetzte Mediatoren verantwortlich sind, wurde die sogenannte Leukozytendepletion, also die fast vollständige Entfernung von Leukozyten aus Blutkonserven durch Zentrifugation oder Filtration, etabliert. Zwar ist die Effizienz dieser Maßnahme nicht eindeutig belegt ⁹⁴, jedoch haben mögliche Vorteile ^{87,95,96} inzwischen

zur ausschließlichen Zulassung leukozytendepletierter Konzentrate in Deutschland geführt ⁷⁴.

Angesichts des wachsenden Wissens um die Risiken von Bluttransfusionen sowie um das Problem, dass diese gleichzeitig zu einer zunehmend knappen und kostenintensiven Ressource werden ⁹⁷, wurde in den letzten Jahren das evidenzbasierte Konzept des *Patient Blood Managements* (PBM) ^{98–100} entwickelt. Dieses hat zum Ziel, in interdisziplinärer Zusammenarbeit das Angebot und die Nutzung von Blut und Blutderivaten zu optimieren sowie Strategien zu entwickeln, um den Transfusionsbedarf zu senken beziehungsweise zu verhindern ^{99,101}. Nach Einführung eines PBM durchgeführte Studien zeigen hierdurch signifikant weniger Blutverluste und Bluttransfusionen, eine deutliche Kostenreduktion sowie teilweise ein verbessertes Überleben beziehungsweise ein besseres Outcome ^{102–104}. Eine flächendeckende international einheitliche Anwendung von PBM- Maßnahmen ist aktuell jedoch noch ausstehend.

1.4 Leitlinienempfehlungen zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

Als Reaktion auf die Resultate der klinischen Studien, die mehrheitlich Vorteile oder zumindest fehlende nachteilige Auswirkungen für intensivmedizinisch behandelte Patienten durch ein restriktives Transfusionsmanagement belegen ^{60,61,65,66,68,105,106} hat die Empfehlung zu einem restriktiven Umgang mit Bluttransfusionen Eingang in nationale und internationale Leitlinien gefunden: Entsprechend der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer ⁷⁴ zur Hämotherapie besteht die Indikation zur Transfusion, wenn „Patienten ohne Transfusion durch eine anämische Hypoxie aller Voraussicht nach

einen gesundheitlichen Schaden erleiden würden und eine andere, zumindest gleichwertige Therapie nicht möglich ist“ (S. 11 ⁷⁴). Konkret wird eine Transfusion generell bei einer Hämoglobinkonzentration unter 6 g/dl empfohlen, zwischen 6 und 10 g/dl soll nur transfundiert werden, wenn die Kompensationsfähigkeit eingeschränkt ist oder sogenannte physiologische Transfusionstrigger vorliegen - damit werden klinisch oder laborchemisch erhebbare Parameter bezeichnet, die Hinweise auf eine anämische Hypoxie bei laborchemisch gesicherter Anämie geben können (siehe auch Tabelle 2). Bei einer Hämoglobinkonzentration von über 10 g/dl besteht entsprechend der Leitlinie generell keine Indikation zur Transfusion (von den genannten Empfehlungen ausgenommen sind jedoch akute Blutungen) ⁷⁴. Zu beachten ist, dass die Qualität der Evidenz für diese Empfehlungen größtenteils als niedrig eingestuft wurde ⁷⁴. Insbesondere die Verwendung von physiologischen Transfusionstriggern bei der Indikationsstellung zur Transfusion beruht eher auf pathophysiologischen Überlegungen. Bisher haben nur zwei randomisiert-kontrollierte Studien klinische Faktoren in die Indikationsstellung miteinbezogen ^{61,68}, jedoch ohne hierbei im Speziellen die Validität dieser Faktoren zu überprüfen.

Kardio-pulmonale Symptome	
- Tachykardie	- Blutdruckabfall unklarer Genese
- Hypotension	- Dyspnoe
Ischämietypische EKG-Veränderungen	
- Neu auftretende ST-Senkungen oder -Hebungen	
- Neu auftretende Rhythmusstörungen	
Neu auftretende regionale myokardiale Kontraktionsstörungen im Echokardiogramm	
Globale Indices einer unzureichenden Sauerstoffversorgung	
- Anstieg der globalen O ₂ -Extraktion > 50%	
- Abfall der O ₂ -Aufnahme > 10% vom Ausgangswert	
- Abfall der gemischtvenösen O ₂ - Sättigung auf < 50%	
- Abfall des gemischtvenösen PO ₂ auf < 32 mmHg	
- Abfall der zentralvenösen O ₂ - Sättigung auf < 60%	
- Laktatazidose (Laktat > 2 mmol/l + Azidose)	

Tab. 2 Physiologische Transfusionstrigger: klinische Symptome, die bei laborchemisch gesicherter Anämie und bei erhaltener Normovolämie auf eine anämische Hypoxie hinweisen können (modifiziert nach ⁷⁴)

Weitere Leitlinien stimmen in ihren Empfehlungen weitgehend überein: Für intensivmedizinische Patienten wird durch die Surviving Sepsis Campaign ¹⁰⁷ aktuell empfohlen entsprechend den Resultaten zweier Untersuchungen von septischen Patienten ^{63,108} erst bei einer Hämoglobinkonzentration von unter 7 g/dl zu transfundieren. Von dieser Empfehlung ausgenommen werden jedoch bestimmte Subgruppen, für die aufgrund der weiterhin unzureichenden Datenlage keine konkreten Empfehlungen gemacht werden können. Hierzu werden Patienten mit myokardialer Ischämie oder schwerer Hypoxämie gezählt ¹⁰⁷. In ähnlicher Form empfiehlt die Leitlinie der AABB (*American Association of Blood Banks*) ¹⁰⁹ von 2012 mit starker Evidenz eine Transfusion von Intensivpatienten bei einer Hämoglobinkonzentration von < 7g/dl. Für postoperative Patienten und Patienten mit koronarer Herzerkrankung wird mit niedriger Evidenzqualität eine Hämoglobinkonzentration von < 8g/dl als Transfusionstrigger empfohlen ¹⁰⁹. Ebenso stuft ein Cochrane-Review, das 31 RCTs aus den Jahren 1956 bis 2014 analysierte, ein restriktives Transfusionsregime als insgesamt sicher ein ¹⁰⁵. Laut dieser Analyse ist jedoch die Anwendbarkeit eines restriktiven Regimes für bestimmte Subgruppen (Patienten mit akutem Koronarsyndrom/ Myokardinfarkt, Apoplex und anderen akuten neurologischen Störungen, Schädel-Hirntraumata, Thrombopenie, malignen Erkrankungen und Knochenmarkinsuffizienz) aufgrund divergierender Studienergebnisse beziehungsweise fehlender ausreichend großer randomisiert-kontrollierter Studien nicht ausreichend zu beurteilen ¹⁰⁵.

1.5 Zielstellung

Keine der oben genannten Leitlinien ^{74,105,107,109} gibt konkrete Empfehlungen zum Transfusionsmanagement bei Patienten mit Gasaustauschstörung ab. Eine der wenigen randomisiert-kontrollierten Studien zum Umgang mit Bluttransfusionen bei beatmeten Patienten stellt eine Subgruppenanalyse der TRICC- Studie ⁶⁰ dar, die durch ein restriktives (Transfusion bei Hb < 7g/dl, Zielbereich 7-9 g/dl) im Vergleich zu einem liberalen (Transfusion bei Hb < 10 g/dl, Zielbereich 10-12 g/dl) Transfusionsmanagement keine Nachteile bezüglich beatmungsfreier Tage, der Intensivstations- oder Krankenhausaufenthaltsdauer und der Sterblichkeit fand ¹¹⁰. Basierend auf dieser Analyse schlägt die aktuelle S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ ²⁷ bei schwacher Evidenz vor, auch bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz ein restriktives Transfusionsregime anzustreben. Es gibt jedoch aktuell keine einzige kontrolliert-randomisierte Studie speziell zum Transfusionsmanagement bei Patienten mit ARDS, bei denen folgende Schwierigkeit bezüglich einer Therapieentscheidung besteht:

Patienten im akuten Lungenversagen leiden durch intrapulmonale Shuntbildung an einer gravierenden arteriellen Hypoxämie ⁴⁻⁶, aufgrund derer die Gefahr einer Gewebeminderoxygenierung besteht. Da die Hämoglobinkonzentration neben dem bei Patienten im akuten Lungenversagen verminderten arteriellen Sauerstoffpartialdruck und der Sauerstoffsättigung einen Einfluss auf das globale Sauerstoffangebot hat, liegt die Vermutung nahe, dass diese Patienten durch eine Anämie besonders gefährdet sind. Entsprechend dieser pathophysiologischen Überlegungen könnten sie von einer

Anhebung der Hämoglobinkonzentration und entsprechend einer weniger restriktiven Transfusionsstrategie profitieren.

Andererseits sind die mit der Gabe von Erythrozytenkonzentraten assoziierten Risiken wie eine mögliche Zunahme der Letalität ^{34,35,70-72}, der Aufenthaltsdauer auf Intensivstation ^{35,111}, der Rate an Organdysfunktionen ^{34,71,72} oder der Rate an nosokomialen Infektionen ^{70-72,106,111} natürlich auch bei diesen Patienten zu erwarten. Darüber hinaus stellen Bluttransfusionen selbst einen Risikofaktor für ein akutes Lungenversagen dar ^{70,73,80}. Zudem deuten zahlreiche experimentelle Untersuchungen darauf hin, dass durch Transfusionen zwar ein Anstieg der Hämoglobinkonzentration erzielt werden kann, dass die Gewebeoxygenierung sich jedoch keineswegs zwangsläufig verbessert ¹¹²⁻¹¹⁵. Speziell bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz ist die Gewebhypoxämie laut einer klinischen Studie aus dem Jahr 1991 zudem möglicherweise eher durch eine reduzierte Sauerstoffaufnahme als durch ein vermindertes Sauerstoffangebot bedingt ¹¹⁶.

Auf der Grundlage der Problematik, dass eine aus der Kombination von Anämie und ARDS resultierende schwere Hypoxämie mit negativen Auswirkungen assoziiert sein kann, Transfusionen aber ebenso mit Risiken verbunden und darüber hinaus unter Umständen hinsichtlich einer Oxygenierungsverbesserung bis zu einem gewissen Grad nutzlos sind, soll die vorliegende Arbeit eruieren, ob ein restriktives Transfusionsmanagement auch im akuten Lungenversagen möglich beziehungsweise indiziert ist. Um Lösungsansätze für diese Fragestellung zu finden, wurden folgende Überlegungen vorangestellt: Wenn davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Transfusion bei Patienten im akuten Lungenversagen ähnlich wie bei anderen intensivmedizinischen Patienten gestellt werden kann, so sollte es auch möglich sein,

bei diesen eine Hämoglobinkonzentration, deren Durchschnittswert gerade noch über dem als Transfusionstrigger empfohlenen Wert von 7 – 8 g/dl ^{105,107} liegt, über den gesamten Aufenthalt auf der Intensivstation zu tolerieren, ohne dass daraus ein therapeutischer Nachteil resultiert. Falls die negativen Auswirkungen von Transfusionen auch im akuten Lungenversagen tatsächlich überwiegen, so wäre zudem zu erwarten, dass sich aus einer großzügigen Gabe von Erythrozytenkonzentraten keine direkte Verbesserung des Outcomes ableiten lässt. Entsprechend formulieren wir folgende Hypothesen, die im Rahmen dieser Studie geprüft werden sollen:

Hypothese 1: Patienten mit einem ARDS und zusätzlich einer niedrigen durchschnittlichen Hämoglobinkonzentration (< 8,0 g/dl) über den gesamten Aufenthalt auf Intensivstation haben gegenüber Patienten mit einer höheren Hämoglobinkonzentration kein schlechteres Outcome und zeigen keine vermehrten Hinweise auf eine Gewebhypoxie.

Hypothese 2: Durch die Transfusion einer hohen Anzahl an Erythrozytenkonzentraten (kumulativ ≥ 5 Erythrozytenkonzentrate über den gesamten Intensivaufenthalt) lässt sich bei Patienten mit einer akuten respiratorischen Insuffizienz im Rahmen eines ARDS keine Verbesserung des Outcomes und keine Verbesserung der Oxygenierung erzielen.

Hypothese 3: Eine hohe tägliche Transfusionsmenge ($\geq 0,3$ Erythrozytenkonzentrate/ Tag) resultiert bei Patienten im akuten Lungenversagen in keinem besseren Outcome und in keiner Verbesserung der Oxygenierung.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign, Patientenrekrutierung

Die vorliegende retrospektive Studie wurde am Universitätsklinikum Leipzig, einem Krankenhaus der Maximalversorgung mit 1350 Betten, durchgeführt. Zum Testen der oben genannten Hypothesen wurden retrospektiv Daten aller Patienten analysiert, die in den Jahren 2008 bis einschließlich 2012 auf der interdisziplinär-operativen Intensivstation, im Untersuchungszeitraum bestehend aus drei Einheiten mit insgesamt 58 Betten, behandelt wurden und bei denen ein akutes Atemnotsyndrom (ARDS) als Hauptdiagnose verschlüsselt war. Als Suchkriterium zur retrospektiven Identifikation relevanter Patienten diente die Verschlüsselung eines ARDS (nach ICD 10-Nomenklatur: J80) als Hauptdiagnose. Zur Auswertung kamen die anonymisierten Daten der Patienten, die vom Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation bis zur Entlassung beziehungsweise bis zum Eintreten des Todes in elektronischen Patientenakten (COPRA-System, SAP) gespeichert wurden. Die Ethik- Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig genehmigte die Durchführung dieser retrospektiven Studie (Bearbeitungsnummer 373-11-12122012).

2.2 Datenerhebung

2.2.1 Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten

2.2.1.1 Demographische Daten

Bei allen eingeschlossenen Patienten wurden Geschlecht, Alter zum Entlassungs- beziehungsweise Todeszeitpunkt, Body Mass Index, die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation in Tagen und bei verstorbenen Patienten der Todestag dokumentiert. Als

ein Tag wurde jeweils der Zeitraum zwischen 0 und 24 Uhr gewertet; Aufnahme- und Entlassungs- beziehungsweise Todestag wurden jeweils als ganze Tage gezählt. Zusätzlich wurde dokumentiert, ob die Patienten von einem externen Krankenhaus beziehungsweise von einer anderen Fachabteilung des Uniklinikums Leipzig übernommen wurden oder ob sie ohne Krankenhausvoraufenthalt direkt über die zentrale Notaufnahme aufgenommen wurden.

2.2.1.2 Diagnose des ARDS

Bei den nach der ICD-Diagnose identifizierten Patienten erfolgte die Verifizierung und Stadieneinteilung der Diagnose eines akuten Lungenversagens in Anlehnung an die Berlin- Definition ¹: In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten mit der Hauptdiagnose ARDS (J80), die unter invasiver maschineller Beatmung mit einem PEEP von ≥ 5 cm H₂O an mindestens einem Tag über ≥ 2 Stunden einen Horowitzquotienten ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$) von ≤ 300 mmHg hatten. Für die Berechnung des Horowitzquotienten wurde jeweils der niedrigste PaO_2 (mmHg) aus allen arteriellen Blutgasanalysen eines Tages unter dem jeweils höchsten und über mindestens 2 Stunden konstanten Sauerstoffanteil in der Inspirationsluft (FiO_2) dokumentiert. Auf diese Weise wurden kurzzeitige Erhöhungen des FiO_2 für Interventionen nicht berücksichtigt.

2.2.1.3 Risikofaktoren für ein ARDS

In Anlehnung an die LUNG SAFE-Studie ¹⁵ wurden die folgenden Risikofaktoren für das Auftreten eines ARDS definiert: bakterielle oder virale Pneumonie, extrapulmonale Sepsis/ septischer Schock extrapulmonalen Ursprungs, Trauma/Lungenkontusion, Intoxikation, pulmonale Vaskulitis, andere/unbekannte Risikofaktoren. Allen

eingeschlossenen Patienten wurden entsprechend des im jeweiligen Arztbrief dokumentierten Verlaufs einer dieser Risikofaktoren zugeordnet.

2.2.1.4 Vorerkrankungen

Zur Klassifizierung von vorbestehenden und gegebenenfalls den Krankheitsverlauf beeinflussenden Grunderkrankungen wurden die im jeweiligen Arztbrief angegebenen Vordiagnosen- unter Berücksichtigung der unter den einbezogenen Patienten vorherrschenden Diagnosen- den folgenden Gruppen zugeordnet: kardiale, pulmonale beziehungsweise neurologisch/psychiatrische Vorerkrankungen, Leberzirrhose im Stadium C nach Child-Pugh- Klassifikation ^{117,118} oder chronische Niereninsuffizienz. Seltener, nur bei einzelnen Patienten diagnostizierte Komorbiditäten wurden nicht berücksichtigt.

2.2.2 Morbidität des Patientenkollektivs

2.2.2.1 Schweregrad des ARDS

Die Schweregrad- Einteilung des ARDS erfolgte ebenfalls nach der Berlin- Definition ¹: als leichtes ARDS wurde ein Horovitzquotient von 201 bis 300 mmHg, als moderates ARDS ein Horovitzquotient von 101 bis 200 mmHg und als schweres ARDS ein Horovitzquotient von ≤ 100 mmHg gewertet. Als sehr schweres ARDS zählten wir die Fälle, die an mindestens einem Tag einen Horovitzquotienten von ≤ 50 mmHg aufwiesen.

Ebenfalls als schweres ARDS wurden die Fälle gerechnet, bei denen eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) aufgrund einer therapierefraktären Hypoxämie eingesetzt wurde. Diese Fälle wurden als schweres ARDS gezählt, selbst wenn kein dokumentierter Horovitzquotient von ≤ 100 mmHg vorlag. Als sehr schweres ARDS

wurden diese Fälle jedoch nur dann gewertet, wenn tatsächlich zusätzlich ein Horovitzquotient von ≤ 50 mmHg dokumentiert war.

2.2.2.2 Prävalenz und Schweregrad der Anämie

Wir dokumentierten für jeden Patienten jeweils für jeden Aufenthaltstag auf der Intensivstation die niedrigste Hämoglobinkonzentration aus allen an einem Tag veranlassten laborchemischen Blutbildbestimmungen. Anhand der so erfassten Werte wurde zunächst erhoben, wie hoch die durchschnittliche Hämoglobinkonzentration bei Aufnahme war und wie viele Patienten bereits bei Aufnahme eine Anämie (Hämoglobinkonzentration $< 12\text{g/dl}$) beziehungsweise eine schwere Anämie (hier definiert als eine Hämoglobinkonzentration $< 10\text{g/dl}$) hatten. Auf eine Geschlechterdifferenzierung entsprechend der WHO-Definition³³ wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit bewusst verzichtet. Zusätzlich wurde eruiert, wie hoch die durchschnittliche Hämoglobinkonzentration aller eingeschlossenen Patienten über den gesamten stationären Aufenthalt war. Hierzu wurde für jeden Patienten aus allen Tageswerten ein Mittelwert berechnet. Aus den mittleren Hämoglobinkonzentrationen aller Patienten wurde anschließend ein Gesamtdurchschnittswert ermittelt.

2.2.2.3 Intensivmedizinische Risikoscores bei Aufnahme

Zur Einschätzung der Morbidität bei Aufnahme wurden die in der Intensivmedizin etablierten Risikoscores APACHE II¹¹⁹, SAPS II¹²⁰ und SOFA¹²¹ herangezogen, wobei jeweils der Wert am Aufnahmetag berücksichtigt wurde. Für die Erhebung des SOFA-Scores wurden alle organspezifischen Werte separat dokumentiert und hieraus der Gesamtscore berechnet.

2.2.3 Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

Menge und Zeitpunkt der Verabreichung aller transfundierten Erythrozytenkonzentrate wurden dokumentiert und deren Gesamtzahl über den Aufenthalt auf der Intensivstation für jeden Patienten berechnet. Transfusionen wurden den einbezogenen Patienten (auch denjenigen unter ECMO-Therapie) im gesamten Studienzeitraum entsprechend dem Standard der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Uniklinikums Leipzig nach dem restriktiven Schema der TRICC- Studie ¹¹⁰ mit einer Hämoglobinkonzentration von 7 g/dl als Transfusionstrigger und einer Ziel-Hämoglobinkonzentration von 7-9 g/dl verabreicht. Die Menge der insgesamt sowie durchschnittlich pro Tag transfundierten Erythrozytenkonzentrate wurde für jeden Patienten berechnet. Zudem wurde eruiert, wie viele Patienten jeweils eine bestimmte Transfusionsmenge über den gesamten stationären Verlauf (keine; 0 bis 4; 5 bis 10 oder > 10 Erythrozytenkonzentrate) beziehungsweise pro Tag (keine; 0 bis 1; > 1 Erythrozytenkonzentrat pro Tag) erhalten hatten.

2.2.4 Einteilung der Patienten

Die eingeschlossenen Patienten wurden entsprechend ihrer durchschnittlichen Hämoglobinkonzentration sowie anhand der insgesamt beziehungsweise täglich transfundierten Erythrozytenkonzentrate jeweils zwei Gruppen zugeteilt. Die jeweils korrespondierenden Gruppen wurden anschließend hinsichtlich der Krankheitsschwere bei Aufnahme, des Outcomes und hinsichtlich einer möglicherweise vorliegenden Oxygenierungsstörung untersucht (siehe Abbildung 1).

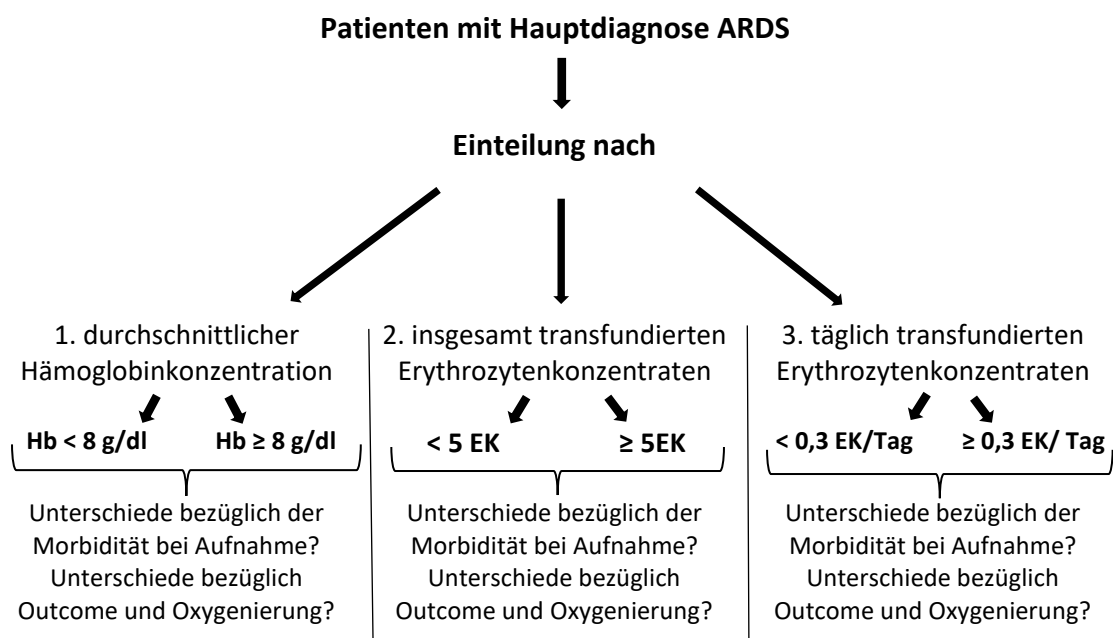


Abb. 1 Gruppenzuordnung der eingeschlossenen Patienten nach mittlerer Hämoglobinkonzentration sowie nach kumulativer und täglicher Transfusionsdosis

2.2.4.1 Einteilung nach der durchschnittlichen Hämoglobinkonzentration

Aus den täglich dokumentierten Hämoglobinkonzentrationen wurde für jeden Patienten jeweils der Mittelwert über den gesamten Aufenthalt auf der Intensivstation berechnet. Anschließend wurden alle einbezogenen Patienten je nach der durchschnittlichen Hämoglobinkonzentration einer Gruppe, die über den gesamten Verlauf einen mittleren

Wert unter 8 g/dl oder einer Gruppe, deren Durchschnittswert bei 8 g/dl oder darüber lag, zugeordnet.

2.2.4.2 Einteilung nach der kumulativen Transfusionsmenge

Für jeden eingeschlossenen Patienten wurde die Zahl der insgesamt über den gesamten Aufenthalt auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate ermittelt. Die Patienten wurden dann anhand der kumulativ erhaltenen Erythrozytenkonzentrate entweder einer Gruppe, die insgesamt weniger als 5 oder einer Gruppe, die 5 oder mehr Konzentrate erhalten hatte, zugeordnet.

2.2.4.3 Einteilung nach der täglichen Transfusionsmenge

Zusätzlich wurde für jeden Patienten die Menge der pro Tag erhaltenen Erythrozytenkonzentrate berechnet und anschließend die Patienten, die weniger als 0,3 mit denen, die 0,3 oder mehr Erythrozytenkonzentrate pro Tag erhalten hatten, verglichen.

2.2.5 Outcome- und Oxygenierungsparameter

Bei allen eingeschlossenen Patienten wurden in Anlehnung an die in der aktuellen Literatur wiederholt verglichenen Aspekte die folgenden Parameter zur Detektion von Outcome-Unterschieden in den definierten Patientengruppen erhoben:

2.2.5.1 Letalität auf Intensivstation, Aufenthaltsdauer

Bezüglich der Letalität als Outcome-Parameter wurde jeweils die Sterblichkeit während des Intensivaufenthaltes gewertet. Patienten, die von der Intensivstation entlassen beziehungsweise verlegt wurden, wurden als Überlebende gezählt. Als Aufenthaltsdauer wurde die Dauer in Tagen auf unserer Intensivstation bis zum

Entlassungs- beziehungsweise Todeszeitpunkt berücksichtigt. Wir verglichen die Letalität sowie die Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit von der durchschnittlichen Hämoglobinkonzentration sowie von der Menge täglich beziehungsweise insgesamt erhaltener Erythrozytenkonzentrate. Zusätzlich untersuchten wir, ob die Wahrscheinlichkeit, zu versterben, mit schrittweiser Erhöhung der täglichen Transfusionsmenge (0 EK/Tag; > 0 - 0,25 EK/Tag; > 0,25 - 0,5 EK/Tag; > 2 EK/Tag) anstieg.

2.2.5.2 Morbidität und Organkomplikationen im stationären Verlauf

Um Hinweise auf komplizierte intensivmedizinische Verläufe zu erhalten, untersuchten wir zudem, inwiefern die eingeschlossenen Patienten einen Bedarf an organunterstützenden Maßnahmen hatten. Als Organunterstützung wurden folgende Maßnahmen gewertet: der Einsatz eines kontinuierlichen oder intermittierenden Nierenersatzverfahrens, eine kontinuierliche intravenöse Katecholamingabe mittels Perfusor oder eine kontinuierliche maschinelle invasive oder nicht invasive Beatmung beziehungsweise der Einsatz einer extrakorporalen Membranoxygenierung. Es wurden jeweils Tage auf Intensivstation ohne Beatmung (ebenfalls als „Beatmungstag“ wurde jeder Tag unter ECMO-Therapie gewertet), ohne Nierenersatzverfahren und ohne Katecholamintherapie gezählt.

Ebenso wurde für jeden Patienten als Indiz für einen durch (nosokomiale) Infektionen verkomplizierten Intensivaufenthalt die Anzahl an Tagen mit beziehungsweise ohne systemische oral oder intravenös verabreichte antibakterielle, antimykotische oder virostatistische Therapie gezählt.

Als Marker für die Morbidität der Patienten wurden die durchschnittlichen SOFA-¹²¹ und SAPS II- Scores¹²⁰ aller Patienten erhoben. Hierzu wurden jeweils die Mittelwerte aus

den Punktwerten für jeden Tag auf der Intensivstation gebildet. Zur Erhebung des SOFA-Scores wurden jeweils für jeden Patienten alle organspezifischen Werte für jeden Tag separat dokumentiert und hieraus pro Tag ein Gesamtscore errechnet. Der ebenfalls in den elektronischen Patientenakten dokumentierte APACHE II-Wert ¹¹⁹ wurde als Verlaufsparemeter nicht berücksichtigt, da durch den Eingang des Hämatokrits in die Berechnung eine Abhängigkeit von den zu vergleichenden Parametern (durchschnittliche Hämoglobinkonzentration) bestand.

2.2.5.3 Indices der globalen Sauerstoffversorgung

Als Surrogatparameter für die globale Oxygenierung untersuchten wir entsprechend der Empfehlungen der aktuellen Querschnittsleitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten ⁷⁴ folgende Werte: für alle Patienten wurde aus allen täglich durchgeführten arteriellen Blutgasanalysen jeweils die höchste Laktatkonzentration (mmol/l) und der am weitesten vom Referenzbereich (7,35-7,45) abweichende pH-Wert dokumentiert und hieraus jeweils die durchschnittliche Laktatkonzentration sowie der durchschnittliche pH-Wert über die gesamte Aufenthaltsdauer ermittelt. Als weitere Transfusionstrigger wurden das Auftreten von arteriellen Hypotonien sowie von Tachykardien gewertet. Um diese zu quantifizieren, wurde bei allen eingeschlossenen Patienten aus den jeweils pro Tag am weitesten von normofrequenten Werten (definiert als Hf = 60-100/ Minute) abweichenden dokumentierten Herzfrequenzen der durchschnittliche Wert über den gesamten Aufenthalt berechnet. Zudem wurde für jeden Patienten jeweils pro Tag auf der Intensivstation der niedrigste arterielle Mitteldruck dokumentiert und aus diesen Werten ebenfalls pro Patient ein Mittelwert errechnet.

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit den Statistikprogrammen SPSS Version 24 (IBM Corp., New York, USA) und R Version 3.6.0 (The R Foundation for Statistical Computing) durchgeführt. Graphische Darstellungen wurden mit dem Statistik- und Graphikprogramm Sigmaplot Version 14 (Systat Software, Inc., Kalifornien, USA) erstellt. Die ursprünglichen Daten wurden mithilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Excel, Versionen 2007-2013 (Microsoft Corp., Washington, USA) erfasst.

Die erhobenen Daten wurden als absolute beziehungsweise relative Häufigkeiten (mit Prozentzahlen), als arithmetisches Mittel \pm Standardabweichung (MW \pm SD) oder als Median mit Interquartilabstand (25.-75. Perzentile = Interquartile Range- IQR) angegeben. Zum Vergleich von relativen Häufigkeiten von qualitativen Merkmalen wurde der Chi-Quadrat-Test für Unabhängigkeit nach Pearson (mit Kontinuitätskorrektur nach Yates) angewandt. Mittelwerte metrischer Merkmale wurden bei Normalverteilung mithilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben verglichen. Der t-Test wurde jeweils als zweiseitiger Test durchgeführt. Das Vorliegen einer Normalverteilung wurde unter Verwendung des Shapiro-Wilk-Tests überprüft. Nicht normalverteilte Merkmale wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests verglichen.

Als statistisches Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ gewählt.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika des gesamten Patientenkollektivs

3.1.1 Demographische Einordnung

Im Erhebungszeitraum vom 01.01.2008 bis zum 31.12.2012 wurden insgesamt 96 Patienten mit der Hauptdiagnose eines akuten Lungenversagens in die Studie eingeschlossen.

Etwa zwei Drittel der Patienten (69,8 %) waren männlich, der Altersdurchschnitt betrug 51,9 (\pm 18,8) Jahre. Durchschnittlich wurden die Patienten 30,5 (\pm 28,2) Tage lang auf der Intensivstation behandelt. Die Gesamtsterblichkeit auf der Intensivstation lag bei 57,3 %. Ein Großteil der Patienten wurde aus externen Krankenhäusern (75,0 %) beziehungsweise von anderen Abteilungen des Universitätsklinikums Leipzig (12,5 %) auf die Intensivstation aufgenommen, nur 12,5 % der Patienten wurden ohne Krankenhausvoraufenthalt direkt aus der zentralen Notaufnahme übernommen. Der häufigste Risikofaktor für die Entwicklung eines ARDS war eine bakterielle Pneumonie (47,9 %). Bezüglich chronischer Grunderkrankungen waren kardiale (bei 33,3 % der Patienten) und pulmonale Morbiditäten (bei 17,7% der Patienten) am häufigsten zu verzeichnen. Genaue demographische Daten der eingeschlossenen Patienten sind Tabelle 3 zu entnehmen.

<u>Parameter</u>	<u>Wert</u>
Patienten mit Hauptdiagnose ARDS, Anzahl	96
Alter, MW (\pm SD), Jahre	51,9 (\pm 18,8)
Aufenthaltsdauer Intensivstation, MW (\pm SD), Tage	30,5 (\pm 28,2)
verstorben auf Intensivstation, Anzahl (%)	55 (57,3)
Männlich, Anzahl (%)	67 (69,8)
Body Mass Index, MW (\pm SD), kg/m ²	27,8 (\pm 8,1)
Übernahme aus peripherem Krankenhaus, Anzahl (%)	72 (75,0)
Übernahme von peripherer Station, Anzahl (%)	12 (12,5)
Übernahme aus ZNA, Anzahl (%)	12 (12,5)
Risikofaktor ARDS, Anzahl (%)	
<i>bakterielle Pneumonie</i>	46 (47,9)
<i>virale Pneumonie(H1N1)</i>	9 (9,4)
<i>Trauma mit Lungenkontusion</i>	11 (11,5)
<i>Sepsis mit extrapulmonalem Fokus</i>	19 (19,8)
<i>Intoxikation/ Medikamentenüberdosis</i>	1 (1,0)
<i>pulmonale Vaskulitis</i>	3 (3,1)
<i>unbekannte Ursache</i>	3 (3,1)
Komorbiditäten, Anzahl (%)	
<i>kardiale Vorerkrankungen</i>	32 (33,3)
<i>pulmonale Vorerkrankungen, COPD</i>	17 (17,7)
<i>zystische Fibrose</i>	4 (4,2)
<i>Leberzirrhose Child-Pugh Stadium C</i>	14 (14,6)
<i>Diabetes mellitus</i>	16 (16,7)
<i>neurologische/psychiatrische Vorerkrankungen</i>	14 (14,6)
<i>chronische Niereninsuffizienz</i>	6 (6,3)

Tab. 3 Demographische Daten der eingeschlossenen Patienten

3.1.2 Morbidität

Insgesamt war bei 81 der 96 eingeschlossenen Patienten (84,4 %) ein schweres ARDS zu diagnostizieren, bei 25 von diesen (26,0 % aller Patienten) konnte die Diagnose eines sehr schweren ARDS gestellt werden. Fälle eines leichten ARDS fanden sich in unserem Kollektiv gar nicht. 21 Patienten (21,9 %) wurden mittels extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) therapiert.

Bei knapp 90 % der Patienten bestand bereits bei Aufnahme eine Anämie, 51 % hatten initial bereits eine Hämoglobinkonzentration von unter 10 g/dl. Über den gesamten Aufenthalt lag die durchschnittliche Hämoglobinkonzentration aller Patienten bei 8,3 ($\pm 1,0$) g/dl.

Der mittlere SOFA-Score aller Patienten betrug am Aufnahmetag 10,9; der SAPS II-Score 42,2 und der APACHE II-Score 17,7 Punkte (siehe auch Tabelle 4).

Parameter	Wert
Schweregrad ARDS, Anzahl Patienten (%)	
<i>mildes ARDS</i>	0 (0)
<i>moderates ARDS</i>	15 (15,6)
<i>schweres bzw. sehr schweres ARDS</i>	81 (84,4)
- <i>davon sehr schweres ARDS (% aller Patienten)</i>	25 (26,0)
<i>Einsatz einer ECMO</i>	21 (21,9)
<i>PaO₂/FiO₂ bei Aufnahme, MW (± SD), mmHg</i>	131,3 (± 72,8)
Anämie	
<i>Hb < 12 g/dl bei Aufnahme, Anzahl Patienten (%)</i>	82 (85,4)
<i>Hb < 10 g/dl bei Aufnahme, Anzahl Patienten (%)</i>	49 (51,0)
<i>Hb bei Aufnahme, MW (± SD), g/dl</i>	9,9 (± 2,1)
<i>Hb, gesamter Aufenthalt, MW (± SD), g/dl</i>	8,3 (± 1,0)
Risikoscores bei Aufnahme, MW (± SD), Punktwert	
<i>SAPS II-Score bei Aufnahme</i>	42,2 (± 16,7)
<i>SOFA- Score bei Aufnahme</i>	10,9 (± 4,2)
<i>APACHE II-Score bei Aufnahme</i>	17,7 (± 8,3)

Tab. 4 Krankheitsschwere der eingeschlossenen Patienten

3.1.3 Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

Durchschnittlich erhielten die Patienten während der intensivmedizinischen Behandlung 16,2 (\pm 22,7) Erythrozytenkonzentrate. Nur 11 Patienten (11,5 %) wurden gar nicht transfundiert, demgegenüber war bei 39 Patienten (40,6 %) eine Transfusionsmenge von insgesamt über 10 Erythrozytenkonzentraten zu verzeichnen. Pro Tag erhielten die Patienten durchschnittlich 0,8 (\pm 2,0) Erythrozytenkonzentrate, bei 19 Patienten (19,8 %) war eine tägliche Transfusionsmenge von über einem Erythrozytenkonzentrat zu verzeichnen (siehe auch Tabelle 5).

Parameter	Wert
Transfusionsmenge	
<i>Durchschnittlich transfundierte EK, MW (\pm SD)</i>	16,2 (\pm 22,7)
<i>Patienten ohne Transfusion, Anzahl (%)</i>	11 (11,5)
<i>Patienten mit 1 - 4 transfundierten EK, Anzahl (%)</i>	23 (24,0)
<i>Patienten mit 5- 10 transfundierten EK, Anzahl (%)</i>	23 (24,0)
<i>Patienten mit > 10 transfundierten EK, Anzahl (%)</i>	39 (40,6)
<i>Durchschnittlich pro Tag transfundierte EK, MW (\pm SD)</i>	0,8 (\pm 2,0)
<i>Patienten mit > 0 – 1 transfundierten EK/ Tag, Anzahl (%)</i>	66 (68,8)
<i>Patienten mit > 1 transfundierten EK/ Tag, Anzahl (%)</i>	19 (19,8)

Tab. 5 Transfusionsmenge bei den eingeschlossenen Patienten

3.2 Zuordnung der einbezogenen Patienten zu den vordefinierten Gruppen

44 der 96 untersuchten Patienten (45,8 %) hatten insgesamt über die gesamte Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation eine durchschnittliche Hämoglobinkonzentration von unter 8 g/dl, 52 Patienten (54,2 %) einen darüber liegenden Mittelwert.

Nur etwa ein Drittel (34 der 96 Patienten, 35,4 %) hatte über den gesamten Intensivaufenthalt weniger als 5 Erythrozytenkonzentrate erhalten, während den übrigen 62 Patienten (64,6 %) 5 oder mehr Erythrozytenkonzentrate transfundiert worden waren.

41 der Patienten (42,7 %) hatten pro Tag unter 0,3 und 55 Patienten (57,3 %) 0,3 oder mehr Erythrozytenkonzentrate erhalten (siehe Tabelle 6).

Patienten mit Hauptdiagnose ARDS (n=96)					
Hb < 8 g/dl, Anzahl (%)	Hb ≥ 8 g/dl, Anzahl (%)	< 5 EK gesamt, Anzahl (%)	≥ 5 EK gesamt, Anzahl (%)	< 0,3 EK/ Tag, Anzahl (%)	≥ 0,3 EK/Tag, Anzahl (%)
44 (45,8)	52 (54,2)	34 (35,4)	62 (64,6)	41 (42,7)	55 (57,3)

Tab. 6 Gruppenzuordnung der Patienten je nach durchschnittlicher Hämoglobinkonzentration sowie nach kumulativer und täglicher Transfusionsmenge

3.3 Vergleich der Aufnahmeparameter in den definierten Patientengruppen

3.3.1 Anämie

Insgesamt zeigte sich eine Assoziation zwischen einer Anämie bereits zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation und einer niedrigeren Hämoglobinkonzentration über den gesamten Intensivaufenthalt- bereits bei Aufnahme anämische Patienten litten also häufiger an einer persistierenden Hämoglobinkonzentration unter 8 g/dl als Patienten, die initial keine oder nur eine leichte Anämie hatten ($p < 0,001$).

Es zeigte sich demgegenüber jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der kumulativen beziehungsweise der täglichen Transfusionsdosis und dem Vorliegen einer (schweren) Anämie bei Aufnahme. Bei direktem Vergleich der genauen Hämoglobinkonzentrationen bei Aufnahme fiel aber dennoch auf, dass Patienten, die täglich mehr als 0,3 Erythrozytenkonzentrate erhielten, bereits bei Aufnahme eine statistisch signifikant niedrigere Hämoglobinkonzentration hatten ($p = 0,039$), wie in Tabelle 7 sowie in Abbildung 2 dargestellt wird.

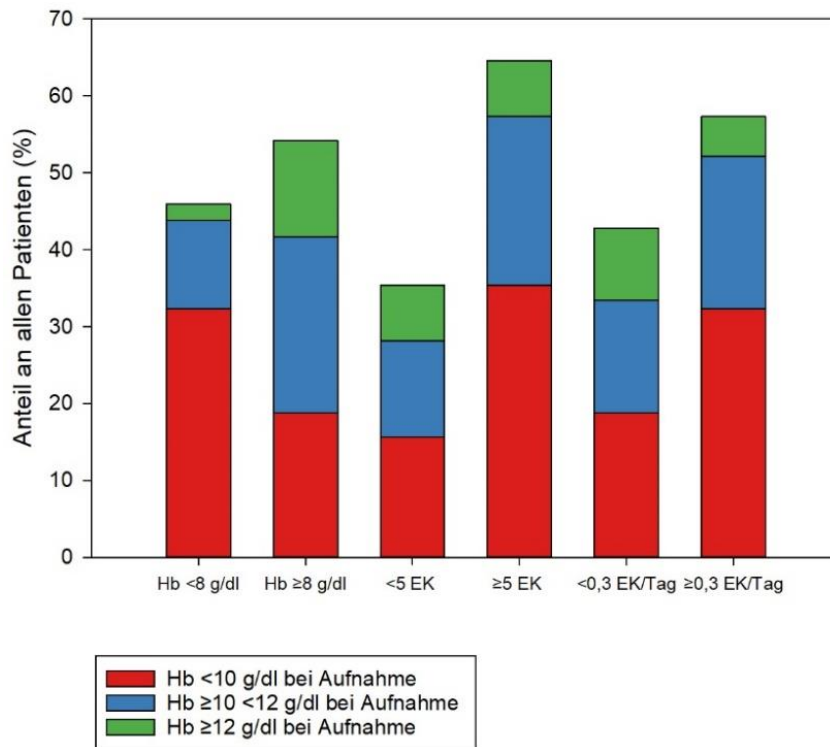


Abb. 2 Anteil an Patienten mit/ ohne Anämie bei Aufnahme in den definierten Patientengruppen

	Anzahl Patienten	Hb < 12 g/dl bei Aufnahme, Anzahl	Hb < 10 g/dl bei Aufnahme, Anzahl	Hb bei Aufnahme, Median (IQR), g/dl
Hb <8 g/dl	44	42	31	8,9 (7,8-10,1)
Hb ≥ 8g/dl	52	40	18	10,6 (8,9-11,9)
p-Wert		0,023 *	<0,001*	<0,001 ‡
< 5 EK ges.	34	27	15	10,4 (8,7-11,8)
≥ 5 EK ges.	62	55	34	9,7 (7,9-11,1)
p-Wert		0,217 *	0,429*	0,087 ‡
< 0,3 EK/Tag	41	32	18	10,5(8,8-11,8)
≥ 0,3 EK/Tag	55	50	31	9,2(7,9-11,1)
p-Wert		0,141 *	0,317 *	0,039 ‡

* Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Kontinuitätskorrektur nach Yates

‡ Mann-Whitney-U-Test

Tab. 7 Vergleich der Anzahl an Patienten mit (schwerer) Anämie bei Aufnahme in den definierten Patientengruppen und der Hämoglobinkonzentrationen bei Aufnahme

3.3.2 Schweregrad des ARDS

Weder die durchschnittliche Hämoglobinkonzentration über den gesamten Aufenthalt noch die Transfusionsmenge standen in einem statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem diagnostizierten Schweregrad des ARDS. Zudem war auch der $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotient bei Aufnahme in den jeweils verglichenen Patientengruppen nicht signifikant unterschiedlich (siehe Abbildung 3 und Tabelle 8).

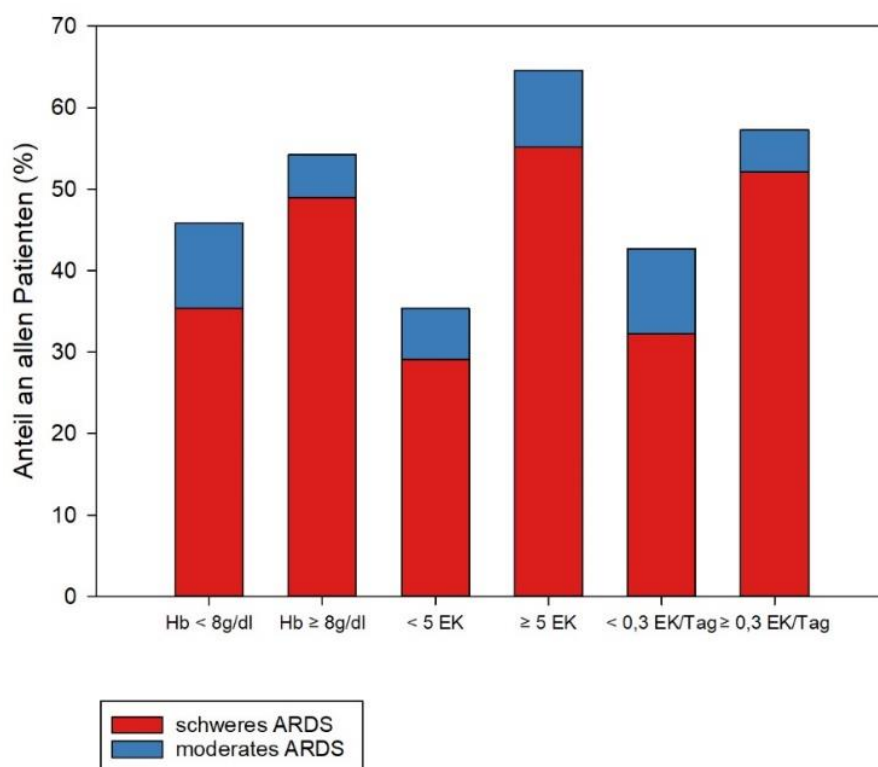


Abb. 3 Anteil an Patienten mit schwerem ARDS in den definierten Patientengruppen (Patienten mit leichtem ARDS im untersuchten Patientenkollektiv nicht vertreten, daher keine Darstellung)

	Anzahl Patienten	Schweres/ sehr schweres ARDS, Anzahl	PaO ₂ /FiO ₂ bei Aufnahme, Median (IQR), mmHg
Hb <8 g/dl	44	34	136,8 (83,7-182,1)
Hb ≥ 8g/dl	52	47	111,9 (74,5-138,8)
p-Wert		0,139 *	0,104 ‡
< 5 EK ges.	34	28	121,6 (75,3-150,6)
≥ 5 EK ges.	62	53	127,3 (81,0-178,2)
p-Wert		0,912 *	0,427 ‡
< 0,3 EK/Tag	41	31	125,3 (81,0-182,5)
≥ 0,3 EK/Tag	55	50	125,8 (77,5-171,8)
p-Wert		0,079 *	0,668 ‡

* Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Kontinuitätskorrektur nach Yates

‡ Mann-Whitney-U-Test

Tab. 8 Vergleich der Anteile an Patienten mit schwerem und sehr schwerem ARDS und Vergleich des Horowitzquotienten bei Aufnahme in den definierten Patientengruppen

3.3.3 Morbidität bei Aufnahme

Die jeweils korrespondierenden Gruppen unterschieden sich bei Vergleich intensivmedizinischer Risikoscores nur wenig hinsichtlich der Krankheitsschwere zu Beginn der intensivmedizinischen Therapie. Patienten mit einer durchschnittlichen Hämoglobinkonzentration von $< 8\text{g/dl}$ hatten einen etwas höheren SOFA-Score bei Aufnahme als Patienten mit einer höheren Hämoglobinkonzentration ($p = 0,028$). Der Vergleich der SAPS II- und APACHE II-Scores bei Aufnahme ergab jedoch keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen initialer Morbidität und durchschnittlicher Hämoglobinkonzentration. Bei Untersuchung der Krankheitsschwere bei Aufnahme in Abhängigkeit von der kumulativen beziehungsweise täglichen Transfusionsmenge zeigten sich die Punktwerte von APACHE II- und SOFA-Scores nicht signifikant unterschiedlich, es fiel lediglich ein höherer SAPS II - Wert bei Aufnahme bei den Patienten, die insgesamt weniger Erythrozytenkonzentrate erhalten hatten, auf ($p = 0,028$; siehe auch Tabelle 9 sowie Abbildungen 5 und 8).

	Anzahl	SAPS II bei Aufnahme, MW (\pm SD)	SOFA bei Aufnahme, MW (\pm SD)	APACHE II bei Aufnahme, MW (\pm SD)
Hb $< 8\text{ g/dl}$	44	41,5 ($\pm 18,7$)	12,0 ($\pm 4,2$)	17,8 ($\pm 8,2$)
Hb $\geq 8\text{ g/dl}$	52	42,8 ($\pm 14,9$)	10,1 ($\pm 4,1$)	17,6 ($\pm 8,5$)
p-Wert		0,723 ^	0,028 ^	0,897 ^
$< 5\text{ EK ges.}$	34	47,3 ($\pm 16,4$)	11,4 ($\pm 3,8$)	19,1 ($\pm 7,5$)
$\geq 5\text{ EK ges.}$	62	39,5 ($\pm 16,3$)	10,7 ($\pm 4,4$)	16,9 ($\pm 8,7$)
p-Wert		0,028 ^	0,430 ^	0,199 ^
$< 0,3\text{ EK/Tag}$	41	42,4 ($\pm 17,1$)	10,4 ($\pm 4,0$)	16,6 ($\pm 8,2$)
$\geq 0,3\text{ EK/Tag}$	55	42,1 ($\pm 16,4$)	11,3 ($\pm 4,4$)	18,5 ($\pm 8,4$)
p-Wert		0,912 ^	0,281 ^	0,271 ^

^ Zweiseitiger t-Test

Tab. 9 Vergleich der intensivmedizinischen Risikoscores bei Aufnahme in den definierten Patientengruppen

3.4 Outcome in Abhängigkeit von der Hämoglobinkonzentration

Die durchschnittliche Hämoglobinkonzentration über den gesamten intensivmedizinischen Aufenthalt unterschied sich signifikant zwischen der Patientengruppe mit einer durchschnittlichen Hämoglobinkonzentration von < 8 g/dl und der mit einem Wert von ≥ 8 g/dl (Hb 7,49 g/dl vs. Hb 8,71 g/dl, $p < 0,001$). Gravierende Unterschiede bezüglich des Outcomes und der Oxygenierung fanden sich zwischen den beiden Gruppen jedoch nicht.

3.4.1 Letalität, Aufenthaltsdauer und Tage ohne Organunterstützung

Die Letalität auf der Intensivstation unterschied sich zwischen der Gruppe mit einer durchschnittlichen Hämoglobinkonzentration von < 8 g/dl und der mit einem Wert von ≥ 8 g/dl nicht signifikant ($p = 0,904$). Ebenso war die gesamte Aufenthaltsdauer ($p = 0,108$) und die Zahl der beatmungsfreien Tage auf der Intensivstation in beiden Gruppen ähnlich ($p = 0,233$). In der Gruppe mit niedrigerer Hämoglobinkonzentration zeigten sich jedoch signifikant höhere Zahlen antibiotikafreier ($p = 0,022$), katecholaminfreier ($p = 0,046$) und dialysefreier Tage ($p = 0,015$; siehe auch Abbildung 4 und Tabelle 10).

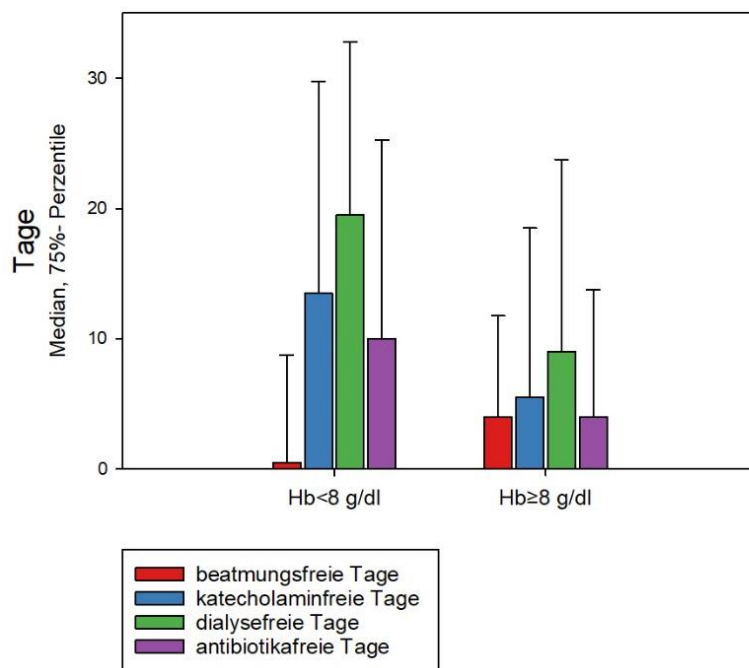


Abb. 4 Tage ohne Organunterstützung/ Antibiose in Abhängigkeit von der mittleren Hämoglobinkonzentration

	Hb < 8 g/dl	Hb ≥ 8g/dl	p-Wert
Patienten, Anzahl	44	52	
Hämoglobinkonzentration, Median (IQR), g/dl	7,49 (7,27-8,76)	8,71 (8,35-9,57)	<0,001 ‡
Auf ITS Verstorbene, Anzahl	25	30	0,904 *
Aufenthaltsdauer ITS, Median (IQR), Tage	26 (16,3-43,8)	18,5 (9,3-35,3)	0,108 ‡
Tage ohne Organunterstützung/ Antibiose, Median (IQR)			
<i>beatmungsfreie Tage</i>	0,50 (0,00-8,75)	4,00 (0,00-11,75)	0,233 ‡
<i>katecholaminfreie Tage</i>	13,50(4,25-29,75)	5,50 (0,00-18,50)	0,046 ‡
<i>dialysefreie Tage</i>	19,50 (7,00-32,75)	9,00(1,00-23,75)	0,015 ‡
<i>antibiotikafreie Tage</i>	10,0(3,0-25,3)	4,0(0,0-13,8)	0,022 ‡

‡ Mann-Whitney-U-Test

* Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Kontinuitätskorrektur nach Yates

Tab. 10 Letalität, Aufenthaltsdauer und Tage ohne Organunterstützung in Abhängigkeit von der durchschnittlichen Hämoglobinkonzentration

3.4.2 Morbidität und Organdysfunktionen

Bei Evaluierung der Krankheitsschwere anhand der Mittelwerte der intensivmedizinischen Risikoscores über den gesamten Aufenthalt war eine niedrigere Hämoglobinkonzentration nicht mit höheren Werten assoziiert. Die Patienten in den verglichenen Gruppen waren bei Aufnahme ähnlich schwer krank und unterschieden sich auch über den gesamten stationären Verlauf nicht signifikant bezüglich der Punktwerte der untersuchten Risikoscores SAPS II ($p = 0,482$) und SOFA ($p = 0,671$; siehe auch Abbildung 5 und Tabelle 11).

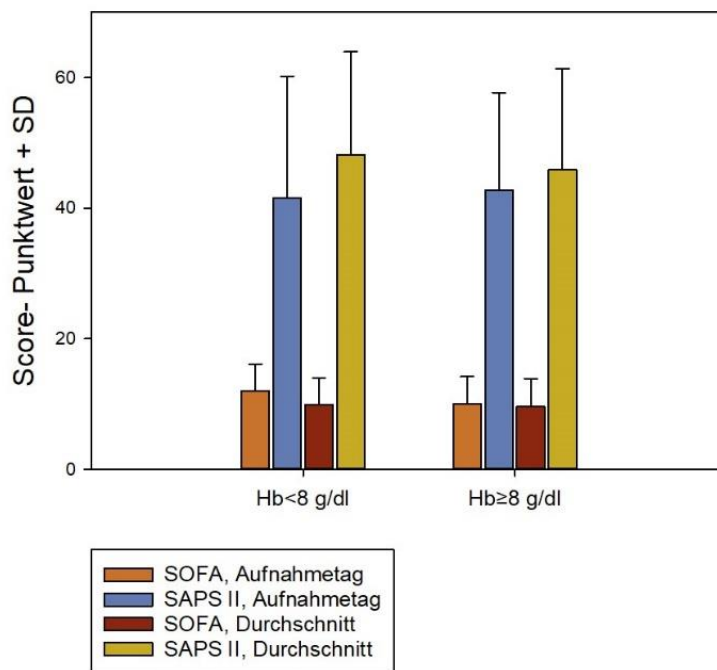


Abb. 5 Intensivmedizinische Risikoscores- Darstellung der Werte bei Aufnahme im Vergleich zu den Durchschnittswerten über den gesamten stationären Verlauf in Abhängigkeit von der mittleren Hämoglobinkonzentration

	Hb < 8 g/dl	Hb ≥ 8g/dl	p-Wert
Krankheitsschwere, MW (± SD), Score-Punkt			
SOFA-Score, gesamter Aufenthalt	9,9 (± 4,1)	9,6 (± 4,3)	0,671 ^
SAPS II-Score, gesamter Aufenthalt	48,1 (± 15,8)	45,9 (± 15,4)	0,482 ^

^ Zweiseitiger t-Test

Tab. 11 Krankheitsschwere und Anzahl neu auftretender Organdysfunktionen in Abhängigkeit von der durchschnittlichen Hämoglobinkonzentration

3.4.3 Indices der globalen Oxygenierung

Bei der Untersuchung von physiologischen Transfusionsstriggern als Parameter für die globale Oxygenierung ergab sich kein Hinweis auf einen erhöhten Sauerstoffbedarf bei Patienten mit ausgeprägter Anämie: Die durchschnittliche Laktatkonzentration als Mittel aller Tageswerte über den gesamten Intensivaufenthalt war in beiden Gruppen ähnlich ($p = 0,377$). Auch der durchschnittliche pH-Wert ergab keinen Hinweis auf einen gesteigerten anaeroben Stoffwechsel bei niedrigeren Hämoglobinkonzentrationen ($p = 0,346$). Ebenso waren Patienten mit geringeren Hämoglobinkonzentrationen nicht häufiger hypoton ($p = 0,350$) beziehungsweise tachykard ($p = 0,224$; siehe auch Tabelle 12).

	Hb < 8 g/dl	Hb ≥ 8g/dl	p-Wert
Oxygenierung, physiologische Transfusionstrigger			
<i>pH, Median (IQR)</i>	7,36 (7,26-7,42)	7,34 (7,24-7,40)	0,346 ‡
<i>Laktatkonzentration, Median (IQR), mmol/l</i>	1,9 (1,4-3,2)	2,0 (1,4-4,7)	0,377 ‡
<i>MAD, MW (± SD), mmHg</i>	80 (± 11,9)	78 (± 11)	0,350 ^
<i>Herzfrequenz, MW (± SD), /min</i>	111 (± 14)	114 (± 15)	0,224 ^

‡ Mann-Whitney-U-Test

^ Zweiseitiger t-Test

Tab. 12 Oxygenierungsparameter in Abhängigkeit von der durchschnittlichen Hämoglobinkonzentration

3.5 Outcome in Abhängigkeit von der Transfusionsmenge

3.5.1 Outcome in Abhängigkeit von der kumulativen Transfusionsmenge

3.5.1.1 Letalität, Aufenthaltsdauer und Tage ohne Organunterstützung

Es zeigte sich insgesamt kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Letalität auf der Intensivstation und der kumulativen Transfusionsmenge. Jedoch hatten Patienten, die insgesamt mehr Erythrozytenkonzentrate erhalten hatten, einen signifikant längeren Aufenthalt auf der Intensivstation ($p < 0,001$), während sich die Gesamtaufenthaltsdauer bei Vergleich anhand der täglichen Transfusionsmenge nicht signifikant unterschied ($p = 0,649$, siehe Abbildung 6 sowie Tabelle 13 und 18).

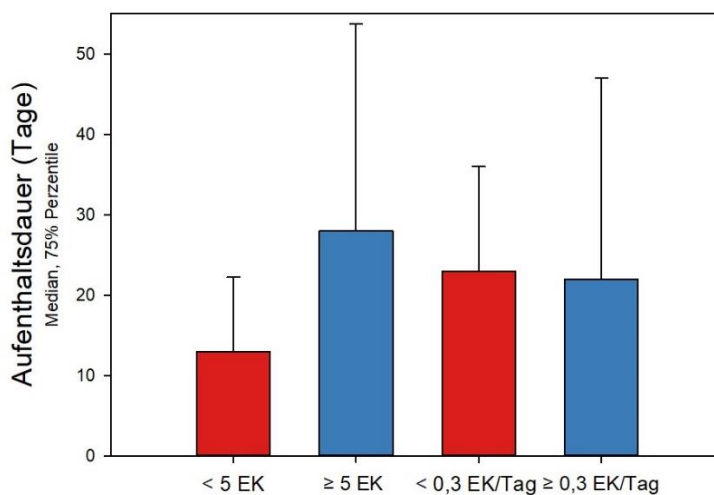


Abb. 6 Vergleich der Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit von der kumulativen beziehungsweise der täglichen Transfusionsmenge

Entsprechend der längeren Gesamtaufenthaltsdauer waren in der Gruppe, in der kumulativ mehr transfundiert wurde, auch die absoluten Zahlen der Tage ohne Organunterstützung und ohne Antibiose höher. Die Zahl der Tage ohne Katecholamine und ohne Dialyse unterschied sich dabei signifikant ($p = 0,034$ bzw. $0,027$), während die Anzahl an beatmungsfreien und antibiotikafreien Tagen in der großzügiger

transfundierte Gruppe zwar auch höher war, allerdings ohne statistische Signifikanz zu erlangen ($p = 0,093$ bzw. $0,074$; siehe auch Abbildung 7 und Tabelle 13).

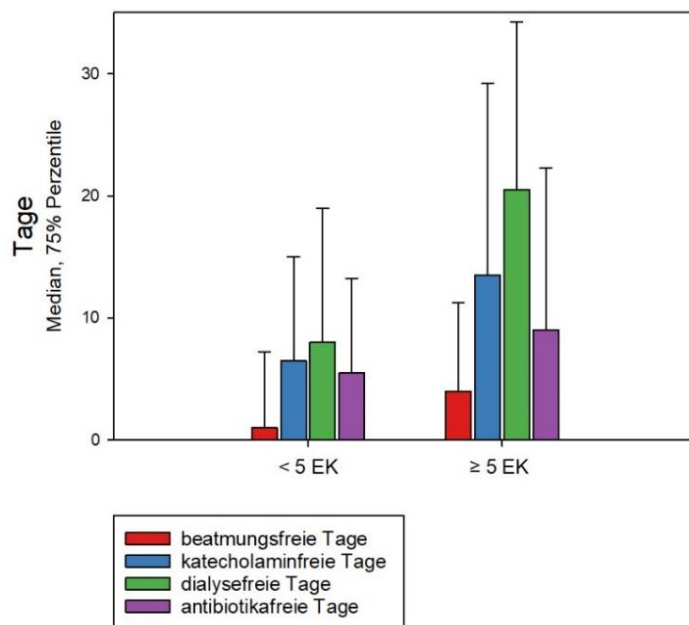


Abb. 7 Tage ohne Organunterstützung/ Antibiose in Abhängigkeit von der kumulativen Transfusionsmenge

	< 5 EK kumulativ	≥ 5 EK kumulativ	p-Wert
Anzahl Patienten	34	62	
Hämoglobinkonzentration, Median (IQR), g/dl	8,42(7,76-9,62)	8,09(7,45-8,54)	0,025 ‡
Aufenthaltsdauer ITS, Median (IQR), Tage	13,0(4,8-22,3)	28,0(17,0-53,8)	<0,001 ‡
Auf ITS Verstorbene, Anzahl	18	37	0,673 *
Tage ohne Organunterstützung/ Antibiose, Median (IQR)			
<i>beatmungsfreie Tage</i>	1,0 (0,0-7,3)	4,0(0,0-11,3)	0,093 ‡
<i>katecholaminfreie Tage</i>	6,5(0,0-15,0)	13,5 (1,0-29,3)	0,034 ‡
<i>dialysefreie Tage</i>	8,0(1,0-19,0)	20,5(2,8-34,3)	0,027 ‡
<i>antibiotikafreie Tage</i>	5,0(0,0-13,3)	9,0(1,0-22,3)	0,074 ‡

* Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Kontinuitätskorrektur nach Yates

‡ Mann-Whitney-U-Test

Tab. 13 Letalität, Aufenthaltsdauer und Tage ohne Organunterstützung in Abhängigkeit von der kumulativen Transfusionsmenge

3.5.1.2 Morbidität und Organdysfunktionen

Bezüglich der durchschnittlichen Intensivscores über den gesamten Aufenthalt war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu eruieren. Die Patienten waren bereits bei Aufnahme ähnlich schwer erkrankt und zeigten auch während des gesamten Aufenthalts keine geringeren beziehungsweise höheren SOFA- oder SAPS II- Scores in Abhängigkeit von der kumulativen Transfusionsmenge ($p = 0,276$ bzw. $0,211$; dargestellt in Abbildung 8 und Tabelle 14).

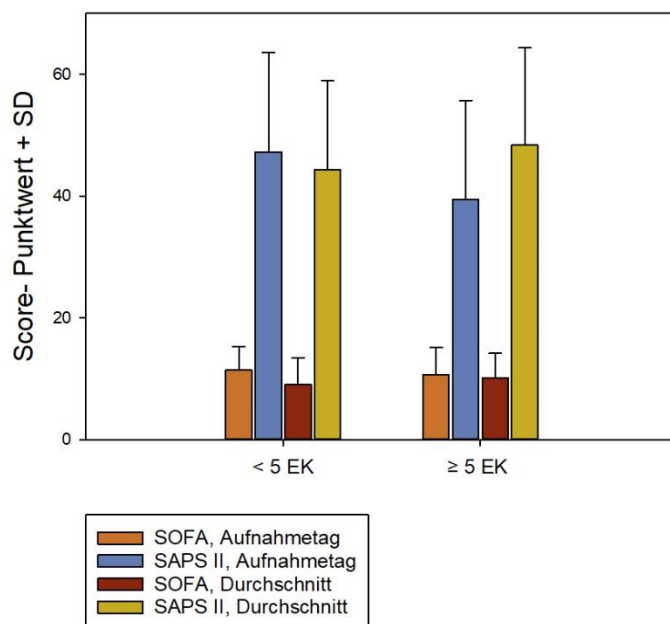


Abb. 8 Intensivmedizinische Risikoscores- Darstellung der Werte bei Aufnahme im Vergleich zu den Durchschnittswerten über den gesamten stationären Verlauf in Abhängigkeit von der kumulativen Transfusionsmenge

	< 5 EK kumulativ	≥ 5 EK kumulativ	p-Wert
Krankheitsschwere, MW (\pm SD), Score-Punktwert			
SOFA-Score, gesamter Aufenthalt	9,1 (\pm 4,4)	10,1 (\pm 4,1)	0,276 ^
SAPS II-Score, gesamter Aufenthalt	44,3 (\pm 14,6)	48,4 (\pm 16,0)	0,211 ^

^ Zweiseitiger t-Test

Tab. 14 Krankheitsschwere, neu auftretende Organdysfunktionen und nosokomiale Infektionen in Abhängigkeit von der kumulativen Transfusionsmenge

3.5.1.3 Indices der globalen Oxygenierung

Bei der Untersuchung physiologischer Transfusionstrigger in Abhängigkeit von der kumulativen Transfusionsmenge ergaben sich insgesamt keine Unterschiede: sowohl der durchschnittliche pH-Wert als auch die durchschnittliche Laktatkonzentration waren in den verglichenen Gruppen ähnlich ($p = 0,768$ bzw. $0,836$), zudem fand sich keine Assoziation zwischen Hypotonien beziehungsweise Tachykardien und der kumulativen Transfusionsmenge ($p = 0,912$ bzw. $0,694$; siehe auch Tabelle 15).

	< 5 EK kumulativ	≥ 5 EK kumulativ	p-Wert
Oxygenierung, physiologische Transfusionstrigger			
<i>pH, Median (IQR)</i>	7,36 (7,21-7,43)	7,33 (7,27-7,39)	0,768 ‡
<i>Laktatkonzentration, Median (IQR), mmol/l</i>	2,30 (1,28-6,68)	2,0 (1,50-3,38)	0,836 ‡
<i>MAD, MW (± SD), mmHg</i>	78 (± 14)	79 (± 10)	0,912 ^
<i>Herzfrequenz, MW (± SD), /min</i>	113 (± 14)	112 (± 14)	0,694 ^

‡ Mann-Whitney-U-Test

^ Zweiseitiger t-Test

Tab. 15 Oxygenierungsparameter in Abhängigkeit von der kumulativen Transfusionsmenge

3.5.2 Outcome in Abhängigkeit von der täglichen Transfusionsmenge

Bei Untersuchung der Abhängigkeit des Outcomes von den pro Tag erhaltenen Erythrozytenkonzentraten zeigten sich – trotz gleicher Krankheitsschwere bei Aufnahme- teilweise signifikante Unterschiede hinsichtlich eines weniger schweren Verlaufs bei Patienten, die im Tagesmittel weniger transfundiert worden waren.

3.5.2.1 Letalität

Zunächst war eine signifikant geringere Sterblichkeit zugunsten der Gruppe, die im Tagesmittel weniger Transfusionen erhalten hatte, zu verzeichnen ($p = 0,004$; siehe Tabelle 16).

	<0,3 EK/Tag	≥ 0,3 EK/Tag	p-Wert
Anzahl Patienten	41	55	
Auf ITS Verstorbene, Anzahl	16	39	0,004 *

* Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Kontinuitätskorrektur nach Yates

Tab. 16 Letalität in Abhängigkeit von der täglichen Transfusionsmenge

Zusätzlich stellten wir eine statistisch signifikante Zunahme der Sterblichkeit auf der Intensivstation mit Zunahme der Menge an täglich transfundierten Erythrozytenkonzentraten fest ($p < 0,001$; siehe Abbildung 9 und Tabelle 17). Demgegenüber fiel auch unter den gar nicht transfundierten Patienten eine relativ hohe Letalität auf (55,0 %). Gar nicht transfundiert wurden insgesamt nur 11 Patienten; insbesondere die Verstorbenen innerhalb dieser Gruppe hatten eine deutlich kürzere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation als der Durchschnitt aller Patienten (3,2 vs. 30,5 Tage; siehe Tabelle 17).

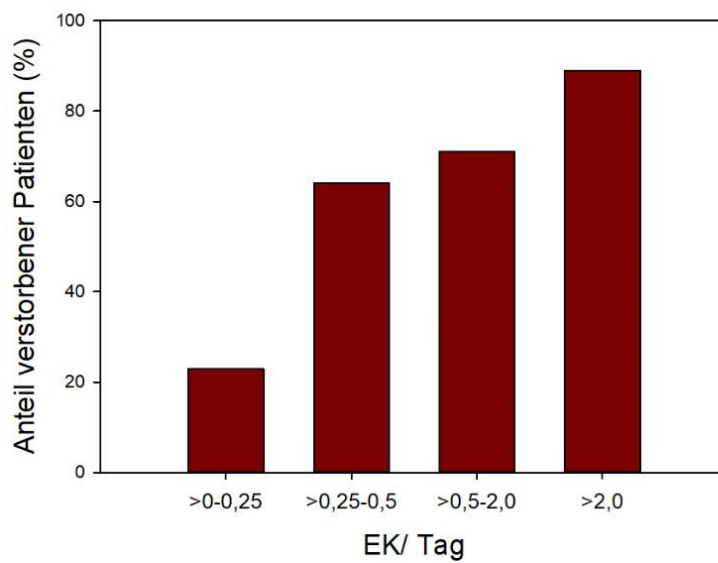


Abb. 9 Assoziation zwischen zunehmender täglicher Transfusionsmenge und Letalität

EK pro Tag, Anzahl	Patienten, Anzahl	Verstorbene, Anzahl	Anteil Verstorbener	Aufenthaltsdauer, MW, Tage	Aufenthaltsdauer Verstorbene, MW, Tage
0	11	6	0,55	10,6	3,2
> 0,0 – 0,25	22	5	0,23	38,4	53,8
> 0,25 – 0,5	33	21	0,64	37,4	35,0
> 0,5 – 2,0	21	15	0,71	28,1	23,8
> 2,0	9	8	0,89	15,9	11,3
p-Wert			< 0,001 *		

* Chi-Quadrat-Test nach Pearson

Tab. 17 Letalität und Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit von zunehmender täglicher Transfusionsmenge

3.5.2.2 Aufenthaltsdauer und Tage ohne Organunterstützung

Obwohl sich die Gesamtaufenthaltsdauer auf der Intensivstation zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschied ($p = 0,649$, siehe auch Abbildung 6), hatten Patienten mit einer geringeren täglichen „Transfusionsdosis“ signifikant mehr antibiotikafreie ($p = 0,003$), katecholaminfreie ($p = 0,013$) und dialysefreie Tage

($p=0,008$). Die Zahl der beatmungsfreien Tage unterschied sich zwischen den beiden Gruppen hingegen nicht signifikant ($p = 0,225$; siehe Abbildung 10 und Tabelle 18).

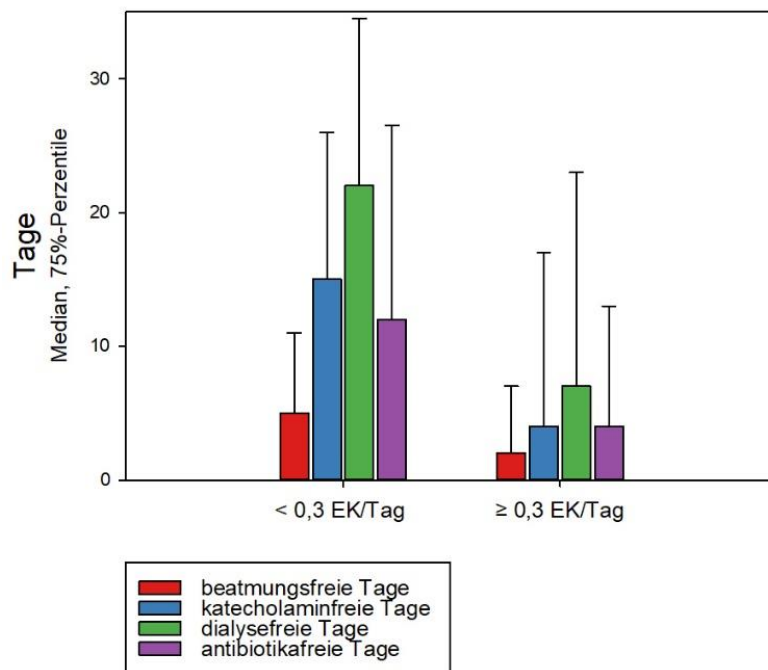


Abb. 10 Tage ohne Organunterstützung/ Antibiose in Abhängigkeit von der täglichen Transfusionsmenge

	<0,3 EK/Tag	≥ 0,3 EK/Tag	p-Wert
Anzahl Patienten	41	55	
Hämoglobinkonzentration, Median (IQR), g/dl	7,95 (7,53-9,47)	8,19 (7,56-8,54)	0,405 ‡
Aufenthaltsdauer ITS, Median (IQR), Tage	23,0 (15,0-36,0)	22,0 (9,0-47,0)	0,699 ‡
Tage ohne Organunterstützung/ Antibiose, Median (IQR)			
<i>beatmungsfreie Tage</i>	5,0 (0,0-11,0)	2,0 (0,0-7,0)	0,225 ‡
<i>katecholaminfreie Tage</i>	15,0 (7,0-26,0)	4,0 (0,0-17,0)	0,013 ‡
<i>dialysefreie Tage</i>	22,0(8,5-34,5)	7,0(1,0-23,0)	0,008 ‡
<i>antibiotikafreie Tage</i>	12,0 (4,5-26,5)	4,0(0,0-13,0)	0,003 ‡

‡ Mann-Whitney-U-Test

Tab. 18 Aufenthaltsdauer und Tage ohne Organunterstützung in Abhängigkeit von der täglichen Transfusionsmenge

3.5.2.3 Morbidität und Organdysfunktionen

Auch bei Vergleich der Morbidität über den gesamten Intensivaufenthalt anhand der durchschnittlichen Intensivscores waren signifikant niedrigere SOFA- und SAPS II-Werte zugunsten der weniger transfundierten Gruppe zu verzeichnen ($p < 0,001$ bzw. $0,005$), obwohl sich die jeweiligen Punktwerte bei Aufnahme noch nicht signifikant unterschieden hatten (siehe Abbildung 11 und Tabelle 19).

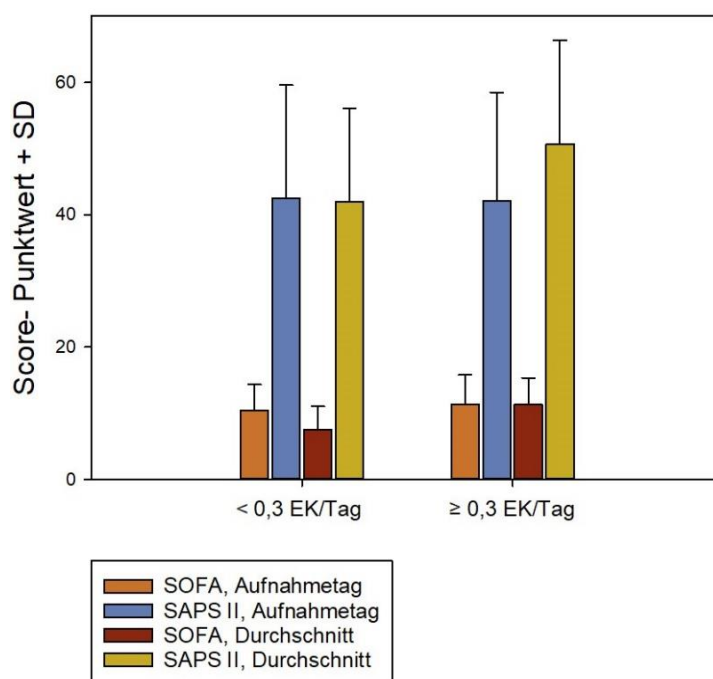


Abb. 11 Intensivmedizinische Risikoscores- Darstellung der Werte bei Aufnahme im Vergleich zu den Durchschnittswerten über den gesamten stationären Verlauf in Abhängigkeit von der täglichen Transfusionsmenge

	<0,3 EK/Tag	≥ 0,3 EK/Tag	p-Wert
Krankheitsschwere, MW (\pm SD), Score-Punkt			
SOFA-Score, gesamter Aufenthalt	7,6 (\pm 3,4)	11,3 (\pm 4,0)	< 0,001 ^
SAPS II-Score, gesamter Aufenthalt	41,9 (\pm 14,1)	50,6 (\pm 15,7)	0,005 ^

^ Zweiseitiger t-Test

Tab. 19 Krankheitsschwere in Abhängigkeit von der kumulativen Transfusionsmenge

3.5.2.4 Indices der globalen Oxygenierung

Unsere Studie ergab bei der Untersuchung physiologischer Transfusionstrigger keinen Hinweis auf eine Oxygenierungsstörung bei einer geringeren täglichen Transfusionsmenge- vielmehr hatten Patienten, die täglich weniger Erythrozytenkonzentrate erhalten hatten, seltener azidotische pH-Werte ($p = 0,010$) und eine niedrigere durchschnittliche Laktatkonzentration ($p = 0,003$). Zudem war eine geringere tägliche Transfusionsdosis mit weniger tachykarden Herzfrequenzen ($p = 0,008$) assoziiert. Der durchschnittliche arterielle Mitteldruck war in beiden Gruppen ähnlich ($p = 0,192$; siehe auch Tabelle 20).

	<0,3 EK/Tag	≥ 0,3 EK/Tag	p-Wert
Oxygenierung, physiologische Transfusionstrigger			
pH, Median (IQR)	7,37 (7,29-7,43)	7,31 (7,19-7,39)	0,010 ‡
Laktatkonzentration, Median (IQR), mmol/l	1,60 (1,30-2,65)	2,40 (1,70-4,70)	0,003 ‡
MAD, MW (\pm SD), mmHg	81 (\pm 13)	77 \pm 10	0,192 ^
Herzfrequenz, MW (\pm SD), /min	108 (\pm 14)	116 (\pm 14)	0,008 ^

‡ Mann-Whitney-U-Test

^ Zweiseitiger t-Test

Tab. 20 Oxygenierungsparameter in Abhängigkeit von der täglichen Transfusionsmenge

4 Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützen weitgehend die von uns formulierten Hypothesen:

Patienten im akuten Lungenversagen mit einer zusätzlich niedrigen durchschnittlichen Hämoglobinkonzentration von unter 8,0 g/dl

- hatten keine höhere Letalität auf der Intensivstation,
- hatten keine längere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation,
- hatten keinen höheren Bedarf an organunterstützenden Maßnahmen und tendenziell sogar weniger Tage mit Katecholamintherapie und Dialyse,
- wurden an weniger Tagen antibiotisch behandelt,
- zeigten bei Vergleich der durchschnittlichen SAPS II- und SOFA-Scores keine Assoziation mit einer höheren Gesamtmorbidität und
- zeigten bei Vergleich physiologischer Transfusionstrigger keine vermehrten Hinweise auf eine Oxygenierungsstörung.

Gleichzeitig zeigen unsere Resultate entsprechend unserer Hypothesen:

Patienten mit einem ARDS, die kumulativ beziehungsweise täglich eine höhere Menge an Transfusionen erhielten,

- hatten keine geringere Letalität, vielmehr stieg die Letalität sogar mit zunehmender täglicher „Transfusionsdosis“,
- waren insgesamt nicht seltener beziehungsweise kürzer auf eine Organunterstützung oder eine antibiotische Therapie angewiesen,

- zeigten insgesamt keine geringere Gesamtmorbidität bei Vergleich der durchschnittlichen SAPS II- und SOFA- Scores
- zeigten anhand der Untersuchung physiologischer Transfusionstrigger keinen Hinweis auf eine verbesserte Oxygenierung.

Insgesamt deuten unsere Resultate somit darauf hin, dass sich das Outcome von Patienten im akuten Lungenversagen durch eine niedrige Hämoglobinkonzentration von unter 8 g/dl nicht verschlechtert und dass gleichzeitig durch die großzügige Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei diesen Patienten kein therapeutischer Benefit zu erzielen ist.

4.1 Methodenkritik

Die Aussagekraft der Arbeit wird durch das retrospektive Design sowie die monozentrische Durchführung mit einer relativ geringen Patientenzahl eingeschränkt. Bei den Studienteilnehmern handelt es sich zudem um schwer kranke Patienten, deren Krankheitsverlauf neben dem Anämie-Schweregrad von multiplen weiteren Faktoren beeinflusst wurde. Ebenso wurden im Laufe des Aufenthaltes auf der Intensivstation zahlreiche therapeutische Interventionen durchgeführt, wovon die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten nur eine darstellt. Entsprechend ist- insbesondere in einer retrospektiven Analyse- der spezifische Einfluss einer einzigen Diagnose (der Anämie) beziehungsweise einer einzigen Intervention (der Transfusion) nicht eindeutig zu evaluieren. Zwar wurden signifikante Unterschiede zwischen den verglichenen Patientengruppen bezüglich bei Aufnahme bereits bestehender Variablen (Krankheitsschwere, ARDS-Schweregrad, Anämie) ausgeschlossen, inwiefern das Outcome der Patienten beispielsweise durch Komorbiditäten oder die dem ARDS

zugrunde liegenden Risikofaktoren beeinflusst wurde, ließ sich retrospektiv jedoch nicht evaluieren.

Von Interesse wäre zudem ein Vergleich von restriktiv mit liberal transfundierten Patienten gewesen, um belegen zu können, ob ein restriktives Regime im akuten Lungenversagen sinnvoll ist. Dieser Vergleich war retrospektiv jedoch nicht möglich, zumal alle eingeschlossenen Patienten im gesamten Untersuchungszeitraum entsprechend des Standards der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Uniklinikums Leipzig nach dem restriktiven Schema der TRICC-Studie ⁶⁰ therapiert wurden.

Außerdem war es in der vorliegenden Arbeit nicht möglich, transfundierte Patienten mit solchen, die gar keine Transfusionen erhalten haben, zu vergleichen (siehe Abschnitt 4.2.3.1). Ein solcher Vergleich wäre jedoch notwendig gewesen, um den gegebenenfalls schädlichen Einfluss von Bluttransfusionen besser zu determinieren.

Die durchgeführten statistischen Tests wiesen zudem teilweise nur eine sehr geringe Teststärke auf, so dass Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen eventuell nicht detektiert wurden. Die gefundenen Resultate müssen folglich zurückhaltend interpretiert werden.

4.2 Transfusionsmanagement im akuten Lungenversagen

4.2.1 Einordnung des Patientenkollektivs

Insgesamt muss bei der Interpretation der vorliegenden Arbeit berücksichtigt werden, dass die eingeschlossenen Patienten aufgrund der hohen Morbidität nur bedingt mit anderen Patientenkollektiven der aktuellen Literatur vergleichbar sind. So ist die Letalität auf der Intensivstation bei Patienten mit einem akuten Atemnotsyndrom in der

epidemiologischen Studie von Bellani und Kollegen ¹⁵ zwar deutlich geringer als in unserer Untersuchung (35,0 im Vergleich zu 57,3 %), jedoch ist dort der Anteil an Patienten mit einem schweren ARDS ebenfalls wesentlich niedriger- so hatten 30 % der eingeschlossenen Patienten ein leichtes ARDS, 46,6 % die moderate Form und nur 23,4 % ein schweres ARDS, während in unserer Arbeit bei 84,4 % der Patienten ein schweres bis sehr schweres ARDS zu diagnostizieren war.

Auch wenn separat die Letalität auf der Intensivstation bei Patienten mit schwerem ARDS verglichen wird, so ist in unserer Arbeit eine höhere Sterblichkeit zu verzeichnen- in einer Analyse von Ranieri und Kollegen zur retrospektiven Evaluation der Berlin-Definition verstarben 45 % der Patienten mit schwerem ARDS ¹²², in der LUNG-SAFE-Studie waren es 42,9 % ¹⁵. Diese Zahlen stehen jedoch nicht notwendigerweise in Widerspruch zu den Resultaten unserer Arbeit, da wir einen hohen Prozentsatz an Patienten (26,0 %) mit einem sehr schweren ARDS (niedrigster $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50 \text{ mmHg}$) in die Studie einschlossen. Zudem wurde bei 21,9 % der von uns untersuchten Patienten eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) durchgeführt, im Vergleich dazu fand diese Therapie nur bei 3,2 % der Patienten in der LUNG-SAFE-Studie Anwendung ¹⁵. Eine hohe Letalität unter ECMO-Therapie wird mehrfach beschrieben, so überlebten in einem ähnlichen Zeitraum in einer in Deutschland durchgeführten Studie 41,9 % der Patienten ¹²³, in einem internationalen Register wird von einem Überleben von 58 % berichtet ¹²⁴. Von unseren Patienten unter ECMO-Therapie verstarben 47,6 %, womit die vorliegende Arbeit diesbezüglich in einer international vergleichbaren Größenordnung liegt.

Bezüglich der Hämoglobinkonzentration bei Aufnahme zeigte sich mit anderen Arbeiten übereinstimmend, dass häufig bereits zu Beginn des intensivstationären Aufenthalts

eine ausgeprägte Anämie vorlag, wobei wir insgesamt noch häufiger als andere Studien eine sehr niedrige Hämoglobinkonzentration zu Beginn des Intensivaufenthaltes feststellten. In unserer Arbeit hatten 87,5 % der Patienten eine Anämie bei Aufnahme, wobei knapp 60 % von diesen einen Wert von unter 10 g/dl bereits zum Aufnahmezeitpunkt aufwies. Die durchschnittliche Hämoglobinkonzentration aller eingeschlossenen Patienten betrug in unserer Arbeit zum Aufnahmezeitpunkt nur 9,9 g/dl. Demgegenüber geben andere Arbeiten mehrfach eine durchschnittliche Hämoglobinkonzentration von etwa 11 g/dl bei Aufnahme auf die Intensivstation an ^{34,35}. Insgesamt waren in der multizentrischen Observationsstudie von Corwin und Kollegen knapp zwei Drittel der Patienten mit einer Hämoglobinkonzentration von unter 12 g/dl anämisch, als sie auf eine Intensivstation aufgenommen wurden, bei ungefähr der Hälfte unter ihnen betrug der Hämoglobinwert weniger als 10 g/dl ³⁵. Eine neuere Auswertung eines Datensatzes von etwa 20000 Patienten, die auf Intensivstationen in den USA behandelt wurden, zeigte demgegenüber nur bei 28 % der Patienten eine Anämie bereits bei Aufnahme, auch wenn die durchschnittliche Hämoglobinkonzentration 9,4 g/dl bei den anämischen Patienten sehr niedrig lag ³⁶. Eine multizentrische Observationsstudie in Schottland stellte ebenfalls eine häufige Anämie bei Aufnahme auf die Intensivstation fest, eine Hämoglobinkonzentration von unter 9 g/dl bereits bei Aufnahme war jedoch nur bei 25 % der Intensivpatienten zu verzeichnen ³⁷. Die Ursache für die in unserer Studie sehr häufige Anämie und die insgesamt im Vergleich zu anderen Arbeiten geringeren Hämoglobinkonzentrationen bereits zu Beginn der intensivmedizinischen Therapie kann unter anderem in einem häufigeren und längeren Krankenhausaufenthalt vor der Aufnahme auf unsere Intensivstation vermutet werden - viele in die Studie eingeschlossene Patienten wurden

aus anderen Krankenhäusern in die Uniklinik Leipzig als ARDS-Kompetenzzentrum verlegt. Zudem ist von einer weitläufigeren Etablierung eines restriktiven Transfusionsmanagements im Vergleich zum Untersuchungszeitraum eines Teils der zitierten Studien auszugehen, was auch den Krankenhausaufenthalt vor Übernahme auf unsere Intensivstation betroffen haben dürfte.

Darüber hinaus war auch der Anteil transfundierter Patienten in unserer Studie hoch - 85 der 96 eingeschlossenen Patienten (88,5 %) wurde im stationären Verlauf mindestens ein Erythrozytenkonzentrat transfundiert. Im Vergleich dazu erhielten intensivmedizinische Patienten insgesamt laut Angaben der Literatur nur in etwa einem Drittel bis der Hälfte aller Fälle Bluttransfusionen, obwohl der mittlere Prätransfusions-Hämoglobinwert hier 8,4 beziehungsweise 8,6 g/dl betrug und nur in 25% aller Fälle in einem der restriktiven Strategie der Studie von Hébert et al.⁶⁰ entsprechenden Rahmen transfundiert wurde^{34,35}. In unserer Arbeit wurden alle Patienten nach einem restriktiven Regime transfundiert, die dennoch höheren Transfusionsraten sind wiederum in den niedrigeren Hämoglobinkonzentrationen (sowohl bei Aufnahme als auch im Verlauf, siehe auch Abschnitt 4.2.2) zu vermuten.

Zusammenfassend ist somit bei den hier untersuchten Patienten eine sehr hohe Letalität auf der Intensivstation zu verzeichnen, die jedoch durch einen im Vergleich zu aktuellen Daten weit überdurchschnittlichen Anteil an Patienten mit schwerem beziehungsweise sehr schwerem ARDS, eine hohe Morbidität bereits bei Aufnahme sowie eventuell auch durch einen hohen Prozentsatz an Patienten mit (vorbestehender) schwerer Anämie und hohem Transfusionsbedarf erklärbar ist.

4.2.2 Anämie und akutes Lungenversagen

Wir stellten eine Hämoglobinkonzentration von 9,9 g/dl zum Aufnahmezeitpunkt fest, im stationären Verlauf war bei den eingeschlossenen Patienten meist noch eine deutliche Zunahme der Anämie zu verzeichnen, insgesamt betrug die Hämoglobinkonzentration in unserer Studie im Mittel 8,3 g/dl. Dass ausgeprägte Anämien auf Intensivstationen eher die Regel als die Ausnahme sind, wurde auch in anderen Arbeiten beschrieben: Nicht nur waren viele Patienten bereits bei Aufnahme auf die Intensivstation anämisch (siehe Abschnitt 4.2.1), sondern im Falle einer zu Beginn der intensivmedizinischen Therapie vorliegenden Anämie wurde zudem eine transfusionsunabhängige Persistenz über den gesamten Zeitraum der Hospitalisierung festgestellt ³⁵. Außerdem wurde eine Konvergenz der Hämoglobinwerte über eine 28-tägige Beobachtungsphase beschrieben - unabhängig davon, ob die Patienten bei Aufnahme schwer anämisch ($Hb < 8,0$ g/dl) waren oder ob keine Anämie vorlag ($Hb > 12,0$ g/dl), näherten sich die Hämoglobinkonzentrationen im Laufe der Zeit an, um sich bei Werten zwischen etwa 9,5 und 11,5 g/dl einzupendeln ³⁴. In ähnlicher Weise stellten Nguyen und Kollegen in einer prospektiven monozentrischen Studie bei intensivmedizinischen Patienten ohne akute Blutung fest, dass eine Anämie, wenn sie nicht bereits bei Aufnahme vorhanden war, früh im stationären Verlauf auftrat. Hier wurde ein Abfall der Hämoglobinkonzentration um 0,5 g/dl pro Tag auf der Intensivstation, der in den ersten drei Tagen des Aufenthalts noch ausgeprägter war, beschrieben ³⁸.

Beim Vergleich einer durchschnittlichen Hämoglobinkonzentration von unter 8 g/dl mit einem darüber liegenden Durchschnittswert wurde in unserer Arbeit keine höhere Letalität festgestellt, ebenso unterschieden sich die beiden Gruppen nicht bezüglich der

Tage ohne Organunterstützung oder Antibiose, der Zahl an Organkomplikationen und der durchschnittlichen SAPS II- und SOFA-Scores über den gesamten Intensivaufenthalt. Entgegen der Resultate unserer Studie, in der sich bei Vergleich unterschiedlicher Hämoglobinkonzentrationen keine signifikanten Unterschiede zeigten, wurde in zahlreichen Arbeiten eine Verschlechterung des Outcomes durch eine Anämie beschrieben: Patienten mit einer durchschnittlichen Hämoglobinkonzentration unter 10 g/dl hatten in der observierenden Arbeit von Corwin und Kollegen längere Aufenthalte auf der Intensivstation, zudem erlitten sie häufiger Komplikationen, bei Tiefstwerten von unter 9 g/dl bestand außerdem ein direkter Zusammenhang mit einer erhöhten Letalität ³⁵. Auch in anderen Arbeiten wurden Nachteile durch eine Anämie gezeigt: So korrelierte bei einer retrospektiven Analyse eines kardiochirurgischen Patientenkollektivs von Kim und Kollegen eine präoperative Anämie mit einer signifikant längeren Beatmungsdauer ($p = 0,008$) und einer ebenfalls signifikant längeren Aufenthaltsdauer auf Intensivstation ($p = 0,001$). Zudem war hier das Risiko für neu auftretende Infektionen erhöht ($p = 0,019$) ⁵⁵. Hung und Kollegen konnten in einer prospektiven Beobachtungsstudie neben einer ebenfalls längeren Liegedauer auf der Intensivstation zudem eine erhöhte Letalität ($p < 0,001$) bei den 54,4 % von insgesamt 2688 untersuchten kardiochirurgischen Patienten, die an einer präoperativen Anämie litten, feststellen ⁵⁴. In beiden Studien muss jedoch beachtet werden, dass eine Anämie jeweils mit einer höheren Wahrscheinlichkeit, Bluttransfusionen zu erhalten, einherging; und dass daher unklar war, inwieweit die Verschlechterung des Outcomes durch die Transfusion oder die Anämie an sich bedingt war ^{54,55}. So war bei Hung und Kollegen für nicht transfundierte Patienten kein Einfluss einer Anämie auf die Aufenthaltsdauer beziehungsweise die Letalität mehr nachweisbar ⁵⁴.

Demgegenüber konnten andere Studien jedoch eine eindeutige Verschlechterung des Outcomes durch eine Anämie per se feststellen: De Santo demonstrierte ein signifikant erhöhtes Risiko für ein postoperatives akutes Nierenversagen (adjustierte Odds Ratio = 2,06) durch eine präoperative Anämie für Patienten, die sich (ohne präoperativ erhaltene Bluttransfusionen) einer kardialen Bypass-Operation unterzogen ⁵⁷. Darüber hinaus fanden Rasmussen und Kollegen ein deutlich erhöhtes Risiko zu versterben bei beatmeten Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, wenn zusätzlich eine Anämie vorlag ⁵⁸. Auch für ein Kollektiv von über 200000 Patienten verschiedener chirurgischer Disziplinen wurde in einer retrospektiven Analyse eine erhöhte Letalität und Morbidität durch eine präoperative Anämie beschrieben: Eine leichte Anämie (Hämatokrit $\geq 29 - 39 \%$, entsprechend einem Hb von ca. 9,7 - 13 g/dl) erhöhte die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 30 Tagen zu versterben bereits (OR 4,62), bei Vorliegen einer moderaten bis schweren Anämie (Hämatokrit $< 29\%$, entsprechend einem Hb von ca. $< 9,7$ g/dl) stieg dieses Risiko weiter an (OR 14,33). Nach Adjustierung bezüglich multipler möglicher Einflussfaktoren blieb weiterhin ein Risiko bestehen (OR 1,41 beziehungsweise 1,44). Ebenso erhöhte eine Anämie die Rate an kardialen, respiratorischen, zerebralen, renalen, vaskulären und infektiologischen Komplikationen. Durch die Kombination einer Anämie mit weiteren Risikofaktoren (Alter über 65 Jahre, bestimmte Komorbiditäten, Sepsis sowie weitere Faktoren) stieg die Wahrscheinlichkeit eine der genannten Komplikationen zu erleiden, weiter an ⁵⁶.

Eine Potenzierung der beschriebenen negativen Auswirkungen einer Anämie wäre bei Patienten im akuten Lungenversagen wenig überraschend, da aus der Kombination aus insuffizienter pulmonaler Sauerstoffaufnahme und einer Reduktion der Sauerstofftransportmoleküle eine gravierende Reduktion des Sauerstoffangebotes

resultieren müsste. Entgegen dieser pathophysiologischen Überlegungen fanden wir jedoch in unserer Untersuchung keine Nachteile durch eine niedrigere durchschnittliche Hämoglobinkonzentration über den gesamten Aufenthalt auf der Intensivstation für Patienten mit einem größtenteils (84,4 % der eingeschlossenen Patienten) schweren Lungenversagen. Eine Ursache für den fehlenden Unterschied kann darin vermutet werden, dass bei einem bei allen eingeschlossenen Patienten angewandten restriktiven Transfusionsmanagement insgesamt eine niedrigere Hämoglobinkonzentration als in anderen Studien ^{34,35} zu verzeichnen war- ein Unterschied hätte sich möglicherweise bei einer größeren Differenz der Vergleichsgruppen gezeigt. Angesichts der aktuellen Daten ⁵⁶⁻⁵⁸ ist die Möglichkeit zu erwägen, dass eine Verschlechterung des Outcomes eines akuten Lungenversagens nachweisbar gewesen wäre, wenn Patienten mit Anämie mit Patienten ohne Anämie verglichen worden wären. Hierüber kann die vorliegende Arbeit keine Auskunft geben, jedoch deuten unsere Resultate zumindest darauf hin, dass mit einer zunehmenden Anämie im akuten Lungenversagen keine gravierend erhöhten Risiken verbunden sind.

4.2.3 Bluttransfusionen im akuten Lungenversagen

4.2.3.1 *Transfusionen und Letalität*

Bei Vergleich der Patienten nach der Anzahl der insgesamt über den gesamten Aufenthalt auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate war in unserer Arbeit kein Letalitätsunterschied zugunsten einer bestimmten Gruppe eruierbar. Auffällig war jedoch eine signifikant höhere Letalität in der Gruppe, die mehr Erythrozytenkonzentrate pro Tag erhalten hatte. Zusätzlich wäre ein Vergleich von Patienten im akuten Lungenversagen ohne Transfusion mit transfundierten Patienten von Interesse gewesen. In der vorliegenden Arbeit war ein solcher Vergleich jedoch nicht sinnvoll, da bei vergleichsweise langer intensivmedizinischer Therapie und hoher Morbidität der untersuchten Patienten die Gruppe der nicht Transfundierten sehr klein war (11 Patienten). Unter diesen fiel zudem eine hohe Letalität von 54,5 % auf, gleichzeitig war bei den innerhalb dieser Gruppe Verstorbenen eine sehr kurze Liegedauer von durchschnittlich 3,2 Tagen zu verzeichnen. Bei diesen Patienten handelte es sich um Schwerstkranke, die bereits früh im stationären Verlauf verstarben, bevor sie die „Gelegenheit“ hatten, Transfusionen zu erhalten. Entsprechend können diese Zahlen sicher nicht so interpretiert werden, dass die fehlende Transfusion zu einer höheren Letalität beziehungsweise einem schlechteren Outcome geführt hätte. Obwohl wir daher in unserer Studie keine Information darüber erlangen konnten, inwiefern bereits ein einziges Erythrozytenkonzentrat schädliche Auswirkungen auf Patienten im akuten Lungenversagen hat, schätzten wir auch den Vergleich von Patienten nach der erhaltenen Menge an Erythrozytenkonzentraten als relevant für die Evaluation der sinnvollen Einsetzbarkeit eines restriktiven Transfusionsmanagements bei Patienten mit einem ARDS ein. Durch die hier vorgenommene Einteilung war ein Vergleich von

Patienten, die sich hinsichtlich der Ausgangsbedingungen nicht signifikant unterschieden, möglich. Bei Untersuchung der Letalität in Abhängigkeit von einer zunehmenden täglichen Transfusionsmenge fiel insbesondere auf, dass die Wahrscheinlichkeit zu versterben mit Steigerung der „Tagesdosis“ an Erythrozytenkonzentraten signifikant anstieg.

Damit stehen unsere Resultate in Einklang mit einem Großteil der diesbezüglich durchgeführten Studien. Andere retrospektive beziehungsweise observatorische Arbeiten beschrieben häufig bereits einen Letalitätsunterschied durch den Erhalt eines einzigen Erythrozytenkonzentrates: In der multizentrischen beobachtenden ABC (*Anemia and Blood Transfusion in Critically Ill Patients*)-Studie stieg die Wahrscheinlichkeit zu sterben mit dem Erhalt einer Bluttransfusion um den Faktor 1,4; die 28-Tage-Letalität lag bei 17,1 % bei transfundierten und bei 22,7% ($p = 0,02$) bei nicht transfundierten Patienten ³⁴. Auch in der ähnlich konzipierten amerikanischen CRIT (*Anemia and Blood Transfusion in the Critically Ill*)-Studie konnte ein von anderen Faktoren unabhängiger Anstieg der Letalität um den Faktor 1,65 durch Transfusion nachgewiesen werden ³⁵. In einer Metanalyse von insgesamt 45 Observationsstudien (aus den Bereichen Kardio-, Allgemein-, Neurochirurgie, Orthopädie und Unfallchirurgie, Kardiologie und Intensivmedizin) unter Einbeziehung von insgesamt knapp 300000 Patienten war in 17 der evaluierten Studien die Transfusion ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Sterblichkeit (Odds Ratio 1,7) ⁷⁰. Auch die retrospektive Studie von Bernard und Kollegen, die Daten von über 125000 allgemeinchirurgischen Patienten analysierte, zeigte, dass durch die intraoperative Transfusion von nur einem Erythrozytenkonzentrat die Letalität innerhalb von 30 Tagen signifikant anstieg. Ähnlich wie in unserer Arbeit zeigte sich hier eine Dosisabhängigkeit: Bei Transfusion von 2

Erythrozytenkonzentraten stieg das Risiko zu versterben zusätzlich an ⁷². Glance und Kollegen untersuchten den Zusammenhang zwischen der intraoperativen Gabe von ein bis zwei Erythrozytenkonzentraten bei 10100 Patienten mit schwerer präoperativer Anämie (Hämatokrit < 30%, entspricht einem Hb von < 10 g/dl), die sich zwischen 2005 und 2007 einem elektiven nicht-kardiochirurgischen Eingriff unterzogen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass durch die Transfusion die Letalität gegenüber nicht transfundierten Patienten um 29 % stieg ⁷¹.

Es muss jedoch betont werden, dass in der aktuellen Literatur eine Diskrepanz zwischen den Ergebnissen observatorischer Arbeiten ^{34,35,70-72}, die oft eine signifikante Zunahme der Letalität durch Bluttransfusionen beschreiben, und prospektiven randomisierten Studien ^{60,62-64,66,69,105,106,108,110} besteht. Es wird davon ausgegangen, dass in den Beobachtungsstudien eventuell andere das Outcome beeinflussende Faktoren unberücksichtigt blieben ¹⁰⁵. Bisher durchgeführte randomisiert-kontrollierte Studien, die ein restriktives mit einem liberalen Transfusionsmanagement verglichen, konnten mehrheitlich keine Vorteile für ein bestimmtes Regime eruieren, es konnten meist lediglich fehlende Nachteile für ein restriktives Schema belegt werden: Die bereits erwähnte aktuelle Metanalyse von Carson und Kollegen ¹⁰⁵ kam bei Einbezug von 31 RCTs aus den Bereichen Intensivmedizin, Orthopädie/Unfallchirurgie, Trauma/ akute Blutung, Herzchirurgie, Kardiologie (akutes Koronarsyndrom), Onkologie und Gefäßchirurgie mit insgesamt mehr als 12500 Patienten zu dem Schluss, dass ein restriktives Transfusionsregime als insgesamt nicht unterlegen einzustufen sei. Untersucht wurden randomisiert-kontrollierte Studien aus den Jahren 1956- 2015, die ein restriktives mit einem liberalen Transfusionsregime verglichen. Bei Analyse von insgesamt 23 Studien bezüglich des primären Outcome-Parameters (Letalität innerhalb

von 30 Tagen) fanden die Autoren insgesamt keinen Unterschied, wobei die Qualität der Evidenz hierfür als moderat eingestuft wurde ¹⁰⁵. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss zudem beachtet werden, dass ein „restriktives“ Schema keineswegs einheitlich definiert war: in einigen Studien lag der Transfusionstrigger bei 7 g/dl, bei anderen bei 8 oder sogar 9 g/dl für die Patienten, die „restriktiv“ transfundiert wurden. In welchem Rahmen ein zurückhaltendes Transfusionsmanagement die Sterblichkeit sicher nicht erhöht, kann also anhand der vorliegenden Daten nicht abschließend geklärt werden. Teilweise berichteten jedoch auch prospektive Arbeiten von einer dosisabhängigen Zunahme der Letalität durch Transfusion: so beschrieben Hajjar und Kollegen ein mit jedem transfundiertem Erythrozytenkonzentrat steigendes Risiko innerhalb von 30 Tagen zu versterben. Zudem zeigte sich hier, dass die Transfusion von kumulativ 5 oder mehr Erythrozytenkonzentraten mit einer höheren Letalität assoziiert war ⁶².

Für eine abschließende Beurteilung eines von multiplen Faktoren abhängigen Outcomeparameters wie der Letalität ist das Design der vorliegenden Studie ungeeignet, zumal hier dasselbe Problem wie in anderen retrospektiven Arbeiten vorliegen dürfte: Die Zunahme der Letalität mit Zunahme der Transfusionsmenge ist vermutlich durch zahlreiche weitere Faktoren beeinflusst, die hier aber nicht untersucht wurden- angenommen werden können beispielsweise vermehrte Blutungskomplikationen oder Dysfunktionen der Hämostase bei septischen Patienten, aufgrund derer Transfusionen häufiger indiziert waren und aufgrund derer – und nicht primär aufgrund der Transfusionen- die Letalität höher gewesen sein könnte. Zusammenfassend fanden wir jedoch zumindest keine Hinweise darauf, dass Transfusionen im akuten Lungenversagen mit einer Reduktion, sondern demgegenüber

eher einer Steigerung der Letalität assoziiert sind und dass bei dieser Steigerung eine Dosisabhängigkeit vermutet werden kann.

4.2.3.2 Transfusionen und sekundäre Outcomeparameter

In unserer Studie zeigte sich teilweise eine Abhängigkeit sekundärer Outcomeparameter von der kumulativ über die gesamte Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation transfundierten Zahl an Erythrozytenkonzentraten: Die Patienten hatten zwar unabhängig davon, ob sie insgesamt mehr oder weniger als 5 Erythrozytenkonzentrate erhalten hatten, über den gesamten Aufenthalt ähnlich hohe Risikoscores als Ausdruck der Krankheitsschwere über den gesamten Verlauf. Wir stellten jedoch einen Unterschied bezüglich einer höheren Anzahl an Tagen ohne Organunterstützung bei Patienten, die kumulativ über den gesamten Aufenthalt auf der Intensivstation mehr als 5 Erythrozytenkonzentrate erhalten hatten, fest. Dieser relativiert sich jedoch, wenn der jeweilige Anteil am Gesamtaufenthalt betrachtet wird, da in unserer Untersuchung eine hohe Transfusionsmenge mit einer signifikant längeren Aufenthaltsdauer assoziiert war. Eine längere Aufenthaltsdauer wird in anderen Arbeiten als Marker für einen komplikationsreichen Verlauf interpretiert ^{60,63,70}, in der vorliegenden Analyse ist jedoch anzunehmen, dass die kumulative Transfusionsmenge eher von der Aufenthaltsdauer abhängig war als umgekehrt: Bereits andere Arbeiten haben eine mit der Aufenthaltsdauer zunehmende Wahrscheinlichkeit eine höhere Zahl an Erythrozytenkonzentraten zu erhalten beschrieben ³⁵. Als Ursache ist die im Verlauf einer intensivmedizinischen Therapie regelhaft auftretende multifaktoriell bedingte Anämie ^{34,35,38,39,125} anzunehmen, die durch Bluttransfusionen therapiert wird. Entsprechend ist zu vermuten, dass die auch bei den von uns untersuchten Patienten über den Untersuchungszeitraum abnehmende Hämoglobinkonzentration wiederholt

durch die Gabe von Erythrozytenkonzentraten behandelt wurde und die Gesamtzahl der erhaltenen Erythrozytenkonzentrate damit von der Aufenthaltsdauer abhängig war, die wiederum von einer Vielzahl von Faktoren (unter anderem Alter, Komorbiditäten, Ursachen und Schweregrad des Lungenversagens) beeinflusst worden sein dürfte.

Aufgrund der beschriebenen Beeinflussung der kumulativen Transfusionsmenge durch die Aufenthaltsdauer wurde zusätzlich das Outcome in Abhängigkeit von den pro Tag transfundierten Erythrozytenkonzentraten untersucht, wobei sich trotz vergleichbarer Ausgangsbedingungen eher Nachteile für die großzügiger transfundierte Gruppe zeigten- diese hatten eine ähnlich lange Gesamtaufenthaltsdauer, aber weniger Tage ohne Katecholamintherapie, ohne Dialyse und ohne Antibiose, zudem war hier eine höhere Gesamtmorbidität zu verzeichnen. Bei dem untersuchten Kollektiv handelte es sich um schwer kranke Patienten; retrospektiv ist kaum zu eruieren, inwiefern das schlechtere Outcome nur durch die Transfusion an sich bedingt wurde und inwieweit andere, hier nicht analysierte Faktoren den klinischen Verlauf beeinflussten. Ein gewisser negativer Einfluss der hohen Transfusionsmenge kann in Anbetracht des konsistent schlechteren Abschneidens der großzügiger transfundierten Gruppe trotz gleicher Ausgangsbedingungen und trotz des Vergleichs multipler Parameter jedoch vermutet werden.

Zusammenfassend lassen unsere Ergebnisse die Aussage zu, dass ein positiver Effekt auf das Outcome von Patienten mit einem akuten Atemnotsyndrom durch eine großzügige Gabe von Erythrozytenkonzentraten unwahrscheinlich ist und dass ein negativer Einfluss durch Transfusionen per se zumindest in Betracht gezogen werden muss. Gestützt wird diese Annahme durch eine Vielzahl weiterer observierender Studien: In der Metanalyse von 45 observierenden Studien von Marik und Kollegen ⁷⁰ wurde ein

durch Bluttransfusionen erhöhtes Risiko für Infektionen, ein ARDS und ein Multiorgandysfunktions-Syndrom (MODS) beschrieben. Insgesamt überwogen in 42 der 45 Studien die Risiken durch die Transfusion gegenüber dem möglichen Benefit, zwei Studien konnten keinen Unterschied feststellen und nur in einer Subgruppenanalyse einer Studie wurde ein Vorteil durch Transfusion angegeben ⁷⁰.

Sowohl in der ABC- als auch in der CRIT-Studie korrelierte außerdem die Anzahl der erhaltenen Konzentrate mit einem zunehmend schlechteren Outcome ^{34,35}. Transfundierte Patienten hatten ein höheres Risiko, eine Komplikation zu erleiden, unter anderem fanden sich bei diesen Patienten mehr Fälle von ARDS, Lungenödem, Lungenembolien, Sepsis und septischem Schock ^{34,35}. Bernard und Kollegen zeigten ebenso, dass das Risiko für Pneumonien, Sepsis und Schock durch Transfusionen signifikant erhöht wurde. Diese Assoziation blieb auch nach Kontrolle anderer möglicher Einflussfaktoren bestehen, bei der Transfusion von mehr als einem Konzentrat stieg das Risiko negativer Auswirkungen weiter an ⁷². Eine weitere große multizentrische Observationsstudie von Glance und Kollegen bestätigte ein signifikant erhöhtes Risiko für 4 von 7 untersuchten Komplikationen (Sepsis, Wundinfektionen, pulmonale und thrombembolische Komplikationen) ⁷¹.

Die Gründe für die Verschlechterung des Outcomes in unserer sowie in weiteren Studien kann in folgenden Punkten vermutet werden: So kann eine große Transfusionsmenge selbst ein Auslöser eines ARDS sein ⁵, unter anderem beschrieben Marik und Kollegen in ihrer Metaanalyse ein durch Bluttransfusionen signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten eines ARDS ⁷⁰. Darüber hinaus kann eine Verschlechterung der pulmonalen Funktion aus einer transfusionsassoziierten Volumenüberladung (TACO) resultieren ^{80,83}. In unserer Studie erhielten die Patienten in der pro Tag großzügiger

transfundierte Gruppe durchschnittlich 0,5 Erythrozytenkonzentrate täglich. 21 der Patienten (21,9 %) erhielten sogar mindestens ein Erythrozytenkonzentrat pro Tag, 39 Patienten (40,6 %) wurden im intensivstationären Verlauf mehr als 10 Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Eine Transfusionsdosis von kumulativ fünf oder mehr Erythrozytenkonzentrat bedeutet bereits, dass mindestens 20-30 % des Blutvolumens eines durchschnittlichen Erwachsenen ersetzt wurden. Bei Transfusionsmengen in der Größenordnung unserer Studie ist zum einen eine Relevanz der oben beschriebenen Beeinflussung des Immunsystems (TRIM) denkbar, zum anderen muss bedacht werden, dass allein die transfundierte Flüssigkeitsmenge einen negativen Einfluss auf Patienten im akuten Lungenversagen, für die ein restriktives Flüssigkeitsmanagement mit hohem Empfehlungsgrad gefordert wird ^{25,27}, haben könnte.

Prospektiv konnte eine transfusionsbedingte Verschlechterung des Outcomes jedoch bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden: Auch bezüglich sekundärer Outcomeparameter zeigt sich eine Diskrepanz zwischen Observations- und randomisiert-kontrollierten Studien- insgesamt war in letzteren laut der oben bereits zitierten Cochrane-Analyse von Carson und Kollegen ¹⁰⁵ keine Über- oder Unterlegenheit eines bestimmten Regimes (liberal versus restriktiv) erkennbar: Patienten in den restriktiven Gruppen hatten bei niedriger Qualität der Evidenz kein erhöhtes Risiko für verschiedene kardiale Komplikationen. Außerdem war kein Unterschied bezüglich des Risikos für einen Apoplex, Thromboembolien, einen akuten Myokardinfarkt und verschiedene Infektionen nachweisbar, wobei die Qualität der Evidenz für diese Endpunkte als hoch eingestuft wurde. Ein Großteil der im Bereich der Intensivmedizin durchgeführten Studien zeigte für kritisch kranke Patienten ebenfalls keine

Unterlegenheit eines restriktiven Transfusionsregimes^{60,64,69,126}: 2014 veröffentlichten Holst und Kollegen eine multizentrische RCT, die ein restriktives mit einem liberalen Transfusionsregime (Transfusion bei Hb < 7 beziehungsweise bei < 9 g/dl) bei knapp 1000 Patienten im septischen Schock verglich. In dieser wurden bei ähnlichem Studiendesign mit der TRICC-Studie von Hebert und Kollegen konkordante Resultate festgestellt - Patienten in der restriktiven Gruppe hatten keine höhere Rate an ischämischen Ereignissen oder kardiopulmonalen Reanimationen und kein schlechteres Outcome hinsichtlich Dialyse- oder Beatmungstagen oder Tagen mit Katecholamintherapie⁶³. Nur wenige RCTs untersuchten bisher speziell invasiv beatmete Patienten: eine bereits erwähnte Subanalyse der TRICC-Studie ergab für maschinell beatmete Patienten keinen Nachteil durch ein restriktives Regime¹¹⁰. In einer kleinen multizentrischen Studie unter Einschluss von 100 Patienten stellten Walsh und Kollegen darüber hinaus eher Vorteile durch ein restriktives Regime bei über insgesamt mindestens fünf Tage invasiv beatmeten Patienten über 55 Jahre fest, es zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich Beatmungsdauer, Organdysfunktionen, Infektionen sowie kardiovaskulären Komplikationen⁶⁹.

Im Hinblick auf die bisherigen Studienergebnisse ist es überraschend, dass Patienten mit einem akuten Lungenversagen bisher in keiner einzigen randomisiert-kontrollierten Studie separat hinsichtlich eines sinnvollen Transfusionsmanagements untersucht wurden, zumal das ARDS ein häufiges Krankheitsbild darstellt^{13,15}. Ebenso ist die Therapie mit Blutprodukten aufwendig und kostenintensiv^{73,98,127}, so dass der Nachweis der Einsetzbarkeit eines restriktiven Transfusionsmanagements zu relevanten Ressourceneinsparungen im Bereich der Intensivmedizin führen könnte - durch die

Anwendung restriktiver wurde im Vergleich zur Anwendung liberaler Transfusionsregimes bereits eine Reduktion von Transfusionen um 43 % gezeigt ¹⁰⁵.

4.2.4 Transfusionen und Gewebeoxygenierung

4.2.4.1 *Problem der Indikationsstellung zur Transfusion*

Der Zweck einer Gabe von Blutkonserven liegt im Allgemeinen darin, das Sauerstoffangebot an das Gewebe zu steigern und eine in einer metabolischen Azidose resultierende Gewebhypoxie zu vermeiden. Transfusionen werden in der Regel dann gegeben, wenn die Hämoglobinkonzentration einen bestimmten Wert unterschreitet ³⁵. Nun ist aber die Hämoglobinkonzentration nur unzureichend in der Lage, Auskunft über einen vorliegenden Sauerstoffmangel zu geben, da einerseits unterschiedlich ausgeprägte Adaptationsmechanismen vorliegen können, und andererseits diese Größe zwar das globale Sauerstoffangebot beeinflusst, jedoch keine Auskunft über den lokalen Sauerstoffverbrauch und -bedarf in verschiedenen Geweben gibt ^{128,129}. Theoretisch müsste daher der Sauerstoffgewebedruck intrazellulär beziehungsweise am Ort der Verstoffwechslung, also innerhalb der Mitochondrien gemessen werden, um eine lokale Minderversorgung sicher nachweisen zu können, ein solches Verfahren ist jedoch in der Praxis nicht realisierbar ¹²⁸.

Als physiologische Transfusionstrigger werden stellvertretend die Laktatkonzentration und der pH-Wert im Serum zur Beurteilung der Gewebeoxygenierung herangezogen, die- so die Rationale- bei unzureichender Sauerstoffversorgung und konsekutiver anaerober Energiegewinnung erhöht (Laktat) beziehungsweise erniedrigt (pH) sind ⁷⁴. Laktat wird im Rahmen einer anaeroben Glykolyse gebildet, wobei aus Glucose, ADP und anorganischem Phosphat Laktat, Wasserstoffionen und ATP entstehen ¹³⁰. In der Leber

sowie zu einem geringeren Anteil auch in anderen Organen wird Laktat unter Verbrauch von H^+ -Ionen wieder zu Pyruvat verstoffwechselt, dass wiederum einer oxidativen Energiegewinnung oder der Gluconeogenese zugeführt werden kann ¹³¹.

Eine Hyperlaktatämie resultiert unter anderem aus einer lokalen oder globalen Hypoxie, die zu einer Inhibierung der mitochondrialen oxidativen Energiegewinnung führt ¹³².

Eine Gewebhypoxie kann dabei Folge eines hypovolämen, kardiogenen oder septischen Schocks mit entsprechenden Mikrozirkulationsstörungen sein, oder durch eine schwere Hypoxämie beziehungsweise eine schwere Anämie bedingt sein ¹³⁰. Dazu kommen weitere Faktoren, die vom Sauerstoffangebot unabhängig eine Hyperlaktatämie verursachen oder aggravieren können: im Rahmen einer stressbedingten Stimulation adrenerger β_2 -Rezeptoren, zum Beispiel durch ein schweres Trauma oder in der hyperdynamen Phase der Sepsis, kann es zu einer gesteigerten aeroben Glykolyse, durch eine begleitende mitochondriale Dysfunktion jedoch nicht zu einer weiteren oxidativen Verstoffwechselung des entstehenden Pyruvats kommen, obwohl kein Sauerstoffmangel vorliegt ^{133,134}. In ähnlicher Weise kann auch eine bei Entzündungsprozessen zytokinbedingt gesteigerte zelluläre Glukoseaufnahme zu einer erhöhten aeroben Glykolyse ohne folgende oxidative Decarboxylierung führen, die in einer gesteigerten Laktatproduktion resultiert ¹³⁵. Zudem wurde bei septischen Patienten selbst bei hämodynamischer Stabilität eine Abnahme der Laktatclearance in der Leber beschrieben ¹³⁶. Die Leber hat im gesunden Organismus einen Anteil von 70 % am Laktatabbau, entsprechend können auch akute oder chronische Leberschäden zu einer Hyperlaktatämie führen, die besonders bei akutem Leberversagen gravierend sein kann ¹³¹.

Wie oben beschrieben, entstehen bei anaerober Glykolyse Wasserstoffionen, sodass eine Hyperlaktatämie mit einer konsekutiven Laktatazidose assoziiert ist¹³⁰. In der Praxis geht eine Laktaterhöhung jedoch aufgrund oft gleichzeitig bestehender Störungen im Säure-Basen-Haushalt nicht immer mit einer Azidose einher^{137,138}.

Aus diesen Erkenntnissen resultierend müssen folgende Faktoren bei der Interpretation von Laktatkonzentration und pH-Wert als Transfusionstrigger berücksichtigt werden:

- Eine Anämie ist nur einer von vielen Faktoren, die eine Hyperlaktatämie verursachen können. Im Falle von Mikrozirkulationsstörungen, einer gesteigerten aeroben Glykolyse bei mitochondrialer Dysfunktion oder einer verminderten Laktatclearance wären Transfusionen als therapeutisches Mittel zur Steigerung des aeroben Stoffwechsels und zur Verminderung der Gewebehypoxie unwirksam.
- Insbesondere bei kritisch kranken Patienten liegen häufig multiple Faktoren (unter anderem Sepsis, Schock verschiedener Genese, hepatische Dysfunktion) vor, die eine erhöhte Laktatkonzentration unabhängig von einer Hypoxämie bedingen können. Diese Faktoren müssen bei der Bewertung der Laktatkonzentration als Transfusionstrigger mitbedacht werden.
- pH-Wert und Laktatkonzentration korrelieren nicht zwangsläufig miteinander. Weitere Ursachen für eine Azidose müssen daher stets mit erwogen werden.

In unserer Studie ist die Laktatkonzentration als Marker für einen Sauerstoffmangel kaum verwertbar. Viele der in die vorliegende Arbeit eingeschlossenen Patienten waren septisch beziehungsweise befanden sich in einem septischen Schock, so dass die erläuterten, nicht durch Transfusion zu verbessernden Ursachen für eine Hyperlaktatämie mit bedacht werden müssen. Inwieweit für diese eine (zusätzlich)

vorliegende anämiebedingte Oxygenierungsstörung verantwortlich war, bleibt unklar. Der mit einer Laktaterhöhung nur teilweise sinkende pH-Wert ist in unserer Studie entsprechend ähnlich multikausal beeinflusst- als Ursache ist bei den eingeschlossenen Patienten unter anderem eine respiratorische Azidose im Rahmen einer (permissiven) Hyperkapnie sowie eine metabolische Azidose durch die häufigen Einschränkungen der Leber- und Nierenfunktion denkbar, womit der pH-Wert als Oxygenierungsmarker nur sehr limitiert verwertbar sein dürfte.

Des Weiteren wird durch die Bundesärztekammer die Berücksichtigung kardiopulmonaler Symptome (Tachykardie, Hypotension, Dyspnoe), ischämietypischer EKG-Veränderungen und echokardiographisch nachweisbarer myokardialer Kontraktionsstörungen- bei der Indikationsstellung zur Transfusion mit schwachem Empfehlungsgrad vorgeschlagen ⁷⁴. Dass die Interpretation dieser Parameter als Marker für eine Gewebhypoxie insbesondere im Bereich der Intensivmedizin nur teilweise möglich ist, ist naheliegend: normofrequente Patienten sind hier eher die Ausnahme, vielmehr ist die Herzfrequenz häufig durch Herzrhythmusstörungen beziehungsweise im Rahmen einer Sepsis oder iatrogen durch Sedativa und Katecholamine beeinflusst, ähnliches gilt auch für die Bewertung des Blutdrucks. Dies ist auch für die in die vorliegende Arbeit einbezogenen Patienten relevant: eine Tachykardie konnte meist durch eine Sepsis erklärt werden, zudem unterlagen sowohl Herzfrequenz als auch Blutdruck einer iatrogenen Beeinflussung durch die häufig notwendige Vasopressorentherapie. Eine nicht anders als durch eine Hypoxie erklärbare Tachykardie oder eine plötzliche, nicht durch eine Hypovolämie bedingte Hypotension oder Dyspnoe bei ansonsten pulmonal gesunden Individuen können bei weniger kranken Patienten zwar gegebenenfalls sinnvoll als Entscheidungshilfe für oder gegen eine Transfusion

verwendet werden, in der Intensivmedizin sind sie jedoch nur bedingt einsetzbar. Dennoch haben wir uns dazu entschlossen, diese Faktoren in unsere Analyse miteinzubeziehen, zumal hierdurch deutlich wird, inwiefern valide, sinnvoll einsetzbare Indikatoren für einen Transfusionsbedarf insbesondere für eine der am häufigsten transfundierten Patientengruppen- intensivmedizinische Patienten- fehlen.

Weitere Parameter zur Überwachung der Gewebeoxygenierung stellen die gemischt-venöse Sättigung (SvO_2 ; alternativ die zentralvenöse Sauerstoffsättigung, $ScvO_2$) beziehungsweise der gemischt-venöse Sauerstoffpartialdruck (pvO_2) dar. Pathologisch niedrige Werte deuten auf eine vermehrte Sauerstoffausschöpfung und eine eventuell kritische Sauerstoffversorgung hin ⁷⁴. Problematisch bei der Interpretation dieser Parameter ist jedoch, dass es insbesondere bei septischen Patienten durch eine Überexpression der induzierbaren NO-Synthase (iNOS) vor allem in glatten Muskelzellen zu einer erhöhten Produktion von NO mit einerseits einer generalisierten Vasodilatation, andererseits einer arteriovenösen Shuntbildung kommt. Durch die resultierende Umgehung der kapillären Strombahn kann Sauerstoff letztlich nicht zu den Zielgeweben gelangen ¹³⁹ und somit normale oder erhöhte SvO_2 - Werte trotz Minder-oxygenierung gemessen werden. Somit ist der klinische Nutzen einer SvO_2 - Messung als Transfusionstrigger ähnlich wie die Laktatkonzentration als fragwürdig zu beurteilen. Ein Vergleich der zentral- beziehungsweise gemischtvenösen Sättigung war in der vorliegenden Arbeit zwar vorgesehen, jedoch bei unregelmäßiger Messung retrospektiv nicht sinnvoll möglich.

Zu beachten ist letztendlich auch, dass es sich bei der Empfehlung zur Verwendung physiologischer Transfusionstrigger eher um pathophysiologische Überlegungen handelt, deren sinnvoller Einsatz jedoch kaum in randomisierten Studien evaluiert

wurde. In einigen RCTs ^{61,68} wurden zwar klinische Faktoren mit berücksichtigt, inwiefern sie bei der Indikationsstellung zur Transfusion relevant sind, wird jedoch auch hier nicht ausreichend beantwortet- es wurde nicht darauf eingegangen, wie ausgeprägt die Symptome vor Transfusion waren und ob sie nach Transfusion rückläufig waren. Ebenso wurden sie stets in Kombination mit der Hämoglobinkonzentration interpretiert, sodass letztlich unklar bleibt, inwiefern sie einen Transfusionsbedarf effizient anzeigen können. Entsprechend ist eine evidenzbasierte Alternative zur Hämoglobinkonzentration als Trigger für eine Bluttransfusion aktuell nicht verfügbar, was die Indikationsstellung allgemein und für kritisch kranke Patienten im Besonderen schwierig macht.

4.2.4.2 Fragliche Verbesserung der Gewebeoxygenierung

Es fehlen nicht nur geeignete Parameter, um einen Transfusionsbedarf festzustellen, sondern es ist zudem unklar, ob die Gewebeoxygenierung durch Transfusionen überhaupt gesteigert werden kann: In einem Sepsismodell an Ratten, bei denen durch isovolämische Hämodilution eine Sauerstoff- Angebotsabhängigkeit erzeugt wurde, konnte nach Transfusion keine Zunahme des Sauerstoffverbrauchs festgestellt werden ¹¹³; ebensowenig zeigte sich bei einer Untersuchung an Sepsispatienten nach der Gabe von Erythrozytenkonzentraten ein erhöhter Sauerstoffverbrauch oder eine Senkung des Herzzeitvolumens ¹¹². Eine weitere experimentelle Studie an 30 Intensivpatienten zeigte zudem durch Transfusion zwar einen Anstieg der Hämoglobinkonzentration, jedoch keine erhöhte Sauerstoffaufnahme ¹¹⁵. Ebenso konnte im akuten Lungenversagen eine Unabhängigkeit der Sauerstoffaufnahme vom Sauerstoffangebot gezeigt werden ¹¹⁶.

Eine kürzlich veröffentlichte Übersichtsarbeit ¹²⁹ untersuchte anhand von insgesamt 17 Studien an intensivmedizinischen Patienten aus den Jahren 1999 bis 2015, ob durch Transfusion eine Verbesserung der Gewebeoxygenierung nachweisbar war. Als Messmethoden zur Evaluation der regionalen Sauerstoffversorgung wurden in den inkludierten Studien verschiedenste Methoden eingesetzt. Es kamen einerseits globale Indices (Laktat, ScvO₂), andererseits neuere Methoden zur Erfassung der regionalen Gewebeoxygenierung zum Einsatz. Zu diesen Methoden, von denen sich bisher jedoch keine im klinischen Alltag durchsetzen konnte, zählen unter anderem die sogenannte Near-Infrared Spectroscopy (NIRS, nichtinvasive Messung der Oxygenierung in verschiedenen Geweben auf Grundlage unterschiedlicher Absorptionseigenschaften von Oxy- und Desoxyhämoglobin) oder die Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdrucks (tcPO₂) über Elektroden ¹²⁹.

Ein Großteil der meist kleinen (nur eine Studie mit mehr als 100 Teilnehmern ¹⁴⁰, nur eine multizentrische Studie ¹⁴¹) und insgesamt sehr heterogenen Studien ^{112,114,140–154} konnte keine Verbesserung der Gewebeoxygenierung nach Transfusion nachweisen. Es zeigte sich jedoch ein Trend in Richtung einer verbesserten Oxygenierung bei Patienten, bei denen vor Transfusion eine schwere Störung der regionalen Sauerstoffversorgung nachweisbar war, während bei Patienten, bei denen sich vor Transfusion keine regionale Oxygenierungsstörung gezeigt hatte, auch nach Transfusion keine Verbesserung zu verzeichnen war ¹²⁹.

Entsprechend dieser Ergebnisse ist nicht nur fragwürdig, ob viele der Patienten, die gegenwärtig transfundiert werden, überhaupt einen Sauerstoffmangel auf zellulärer Ebene haben, sondern auch, in welchen Fällen Erythrozytenkonzentrate einen therapeutischen Nutzen bezüglich einer Oxygenierungsverbesserung haben.

Ein Grund für die unter Umständen fehlende Steigerung der Gewebeoxygenierung durch Transfusionen kann theoretisch in der prolongierten Lagerung von Erythrozytenkonzentraten liegen: Zum Einen sinkt der 2,3-Biphosphoglycerat-Gehalt der Zellen rapide ab, was eine Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve und damit eine erschwerte Sauerstoffabgabe im Gewebe zur Folge hat- eine Lagerungsdauer von zwei Wochen reduziert die Fähigkeit zur Sauerstoffabgabe um 50 % ¹⁵⁵. Darüber hinaus nimmt der ATP-Gehalt der Zellen ab, wodurch diese ihre Verformbarkeit, die zur Passage kleiner Kapillaren notwendig ist, verlieren und so zur Obstruktion der Gefäße führen, was wiederum die Sauerstoffzufuhr einschränken und eine Gewebehypoxie begünstigen kann ¹⁵⁶. Bei nicht leukozytendepletierten Konserven konnte außerdem eine vermehrte Adhäsion der transfundierten Zellen an das Endothel des Empfängers gezeigt werden, was den Blutfluss weiter einschränken und Organdysfunktionen zur Folge haben kann ¹⁵⁷. Zusätzlich gehen Antioxidantien der Erythrozyten während der Lagerung verloren. Die damit verbundene Methämoglobinbildung führt zu einer verminderten Sauerstoffbindung und kann somit theoretisch zur Gewebeischämie beitragen ¹⁵⁸.

Im Hinblick auf diese experimentellen Ergebnisse liegt die Vermutung nahe, dass ein schlechtes Outcome nach Transfusion mit dem Alter der Erythrozytenkonzentrate assoziiert sein müsste, jedoch konnte eine Cochrane- Analyse von 2015, die Daten von insgesamt 16 randomisierten Studien analysierte, keinen eindeutigen Nachteil durch die Transfusion älterer Erythrozytenkonzentrate feststellen. Die Wertigkeit dieser Aussage wird jedoch durch die geringe Größe der involvierten Studien (nur zwei Studien mit mehr als 100 Teilnehmern) und die uneinheitliche Definition „alten Blutes“ limitiert ¹⁵⁹. Die bis dato größte multizentrische randomisiert-kontrollierte Studie von Lacroix und Kollegen,

in denen über 2000 kritisch kranke Patienten entweder „Standard-Blut“ (Alter $22,0 \pm 8,4$ Tage) oder „frisches“ Blut (Alter $6,1 \pm 4,9$ Tage) erhielten, konnte ebenso keinen Unterschied bezüglich der Letalität oder weiteren Outcome-Parametern (Aufenthaltsdauer im Krankenhaus/ auf Intensivstation, Auftreten von definierten Erkrankungen, Dauer supportiver Therapien) feststellen ¹⁶⁰. Angesichts dieser Daten lassen sich die unter Laborbedingungen sowie in Beobachtungsstudien gefundenen Nachteile durch die Lagerung von Erythrozytenkonzentraten gegenwärtig nicht auf die Klinik übertragen.

4.2.5 Risikoabwägung Anämie/ Transfusion

Im Hinblick auf die aktuelle Studienlage gibt es eine Diskrepanz zwischen einer Korrelation einer Anämie mit einer erhöhten Morbidität und Letalität einerseits ^{34,35,54,55,58} und andererseits Risiken und einer Verschlechterung des Outcomes durch Bluttransfusionen ^{34,35,70–72,96}. So geben Corwin und Kollegen bei einer durchschnittlichen Hämoglobinkonzentration von unter 9 g/dl eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, einen intensivmedizinischen Aufenthalt nicht zu überleben, an ³⁵. Gleichzeitig zeigte sich unter anderem bei Hebert und Kollegen ⁶⁰ kein Vorteil, wenn die Hämoglobinkonzentration über 7-9 g/dl angehoben wurde. In dieser randomisierten Studie betrug die Hämoglobinkonzentration zum Randomisierungszeitpunkt in beiden Gruppen 8,2 g/dl ⁶⁰. Obwohl dieser Wert unter der durch Corwin und Kollegen beschriebenen „riskanten“ Hämoglobinkonzentration lag, hatten die Patienten durch eine liberalere Gabe von Transfusionen keinen Vorteil ⁶⁰. In ähnlicher Weise konnte eine große Metaanalyse keinen Vorteil feststellen, wenn Transfusionen bereits bei höheren Hämoglobinkonzentrationen als 7-8 g/dl gegeben wurden ¹⁰⁵.

Als Fazit stellt sich die Frage: sind allogene Bluttransfusionen überhaupt die richtige Therapie für eine Anämie? Und falls sie es sind, ab welchem Schweregrad der Anämie sind sie indiziert?

Klare und auf alle Patienten zu beziehende Grenzwerte gibt es jedoch nicht, vielmehr lassen aktuelle Daten den Schluss zu, dass im klinischen Alltag jeweils individuell abgewogen werden muss, wann und bei welchen Patienten die Risiken einer Anämie die einer Transfusion überwiegen.

Während ein Großteil der veröffentlichten Studien Nachteile durch die Gabe von Erythrozytenkonzentraten belegen, geben Daten aus einigen (meist kleineren) Studien Hinweise auf Ausnahmen an speziellen Patientenpopulationen, die meist in besonderem Maße durch eine Hypoxämie gefährdet waren: So zeigten zwei randomisiert-kontrollierte Studien mit insgesamt 154 eingeschlossenen Patienten, dass Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom von einem liberalen Transfusionsmanagement profitierten ^{161,162}. Eine kleine RCT aus dem Bereich der Intensivmedizin unter Einschluss von 198 Patienten beschreibt zudem eine geringere Letalität bei liberalem Transfusionsmanagement für Patienten, die aufgrund eines Malignoms operiert wurden ¹⁶³. In einer aktuellen Übersichtsarbeit wurde ein Vorteil durch Transfusion für Patienten mit Zeichen einer schweren Oxygenierungsstörung in Erwägung gezogen ¹²⁹. Wu und Kollegen eruierten darüber hinaus einen Überlebensvorteil durch Transfusion für ältere chirurgische Patienten, wenn der Hämatokrit einen Schwellwert von 24% unterschritt oder sie einen größeren intraoperativen Blutverlust erlitten, während dieser Vorteil bei höheren Hämatokritwerten nicht mehr nachweisbar war ¹⁶⁴. Auch die multizentrische observierende SOAP (*Sepsis Occurrence in the Acutely Ill*)-Studie, die Daten aller auf

einer von 198 teilnehmenden europäischen Intensivstationen Anfang Mai 2002 behandelten Patienten analysierte, stellte in einer multivariaten Datenanalyse keine erhöhte Letalität für transfundierte Patienten fest ⁹⁶. Zwar waren bei den 33% der Patienten, die mindestens eine Transfusion erhielten, längere Aufenthalte auf der Intensivstation und höhere Letalitätsraten zu verzeichnen, sie waren jedoch auch älter und kränker, ersichtlich an höheren SOFA- und APACHE II-Scores. In einer separaten Analyse, in der 821 in allen erhobenen Charakteristika übereinstimmenden Patientenpaare nach einem Propensity Score gebildet wurden, war die 30-Tages-Wahrscheinlichkeit zu sterben in der Gruppe der transfundierten Patienten niedriger ⁹⁶. Ebenso zeigte eine weitere multizentrische Beobachtungsstudie aus Korea eine geringere Krankenhausletalität bei transfundierten im Vergleich zu nicht transfundierten Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock, bei einem niedrigen Prätransfusions- Hämoglobinwert von $7,7 \pm 1,2 \text{ g/dl}$ ¹⁶⁵.

Andererseits wurde die Vermutung geäußert, der in einer Studie fehlende Nachweis eines Unterschieds bezüglich des Outcomes beispielsweise beim Vergleich verschiedener Transfusionsregimes im septischen Schock ⁶³ könne dadurch begründet sein, dass hier kritisch kranke Patienten allgemein und ohne Differenzierung hinsichtlich Krankheitsschwere, Grunderkrankung oder Alter verglichen worden seien ¹²⁷.

Entsprechend kann auf Grundlage der aktuellen Literatur keine allgemeine Aussage dazu getroffen werden, wann eine Anämie so riskant ist, dass sie durch die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten therapiert werden sollte. Vielmehr muss berücksichtigt werden, dass einige Patienten bedingt durch Alter, (kardiale) Komorbiditäten oder andere Faktoren von einer Transfusion profitieren können, während für andere

Patienten mit der gleichen Hämoglobinkonzentration möglicherweise Nachteile hieraus entstehen ¹²⁷.

Diese Erkenntnisse sind vermutlich auch auf unser Patientenkollektiv zu übertragen - trotz der allen von uns untersuchten Patienten gemeinsamen Pathologie des akuten Lungenversagens zeigen sich interindividuell gravierende Unterschiede bezüglich des Alters, der Komorbiditäten und der zu einem ARDS führenden Risikofaktoren. Entsprechend kann gemutmaßt werden, dass sich auch der Transfusionsbedarf in unserem kleinen Kollektiv unterscheidet- jüngere Patienten, die ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen ein ARDS im Rahmen einer Lungenkontusion nach akutem Trauma entwickelten, hatten vermutlich eine bessere Anämietoleranz als ältere Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung, deren Gewebeoxygenierung durch eine schwere bakterielle Pneumonie mit resultierendem ARDS zusätzlich massiv kompromittiert wurde. Wie bei allen Patienten können daher sicher auch bei Patienten im akuten Lungenversagen allgemeine Richtlinien eine individuelle Beurteilung des einzelnen Patienten nicht ersetzen.

4.3 Fazit

Zusammenfassend konnte die vorliegende Arbeit keine Hinweise darauf eruieren, dass bei Patienten im akuten Lungenversagen ein liberaleres Transfusionsmanagement als bei anderen intensivmedizinischen Patienten angewendet werden sollte, obwohl das retrospektive Design für eine abschließende Beurteilung als unzureichend einzustufen ist.

Die Prävalenz des ARDS ist ähnlich hoch wie die des akuten Myokardinfarkts¹³. Während das Transfusionsmanagement bei letzterem (trotz bisher fehlender valider Ergebnisse) bisher jedoch mehrfach in randomisierten Studien eruiert wurde^{161,162} und aktuell weiter untersucht wird¹⁶⁶, wurde ersteres trotz ähnlicher pathophysiologischer Schwierigkeiten bezüglich der richtigen Therapieentscheidung kaum thematisiert.

Angesichts der zudem kostenintensiven, aufwendigen und nebenwirkungsreichen Therapie mit Blutprodukten, deren unbedachter Einsatz bei falscher Indikationsstellung nicht nur zu einer Ressourcenverschwendung, sondern auch zu einer relevanten Patientengefährdung führen kann, ist es erstaunlich, wie wenig die hier thematisierte Problematik bisher von der Forschung aufgegriffen wurde.

Wir sehen daher die Durchführung multizentrischer randomisiert kontrollierter Studien, die die Einsetzbarkeit eines restriktiven Transfusionsmanagements speziell bei Patienten im akuten Lungenversagen untersuchen, als dringend indiziert an.

Bis zum Vorliegen belastbarer Ergebnisse ergibt sich aus den vorliegenden Resultaten zumindest folgendes Fazit: Auch Patienten mit einer im Rahmen eines akuten Lungenversagens eingeschränkten Gewebeoxygenierung haben durch eine restriktive Gabe von Erythrozytenkonzentraten wahrscheinlich keinen Nachteil.

5 Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei Patienten mit akutem Atemnotsyndrom (ARDS)

eingereicht von:	Julia Striffler
angefertigt in:	Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie Universitätsklinikum Leipzig
betreut von:	PD Dr. med. habil. Sven Laudi, M.A. Leitender Oberarzt Intensivmedizin Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie Universitätsklinikum Leipzig
Einreichung:	05/ 2020

Das ARDS ist eine in der Intensivmedizin häufig diagnostizierte Erkrankung. Ebenso ist die Gabe von Erythrozytenkonzentraten eine regelmäßig durchgeführte therapeutische Intervention auf Intensivstationen - auch und gerade bei Patienten im akuten Lungenversagen. Bei diesen besteht bezüglich einer Entscheidung für oder gegen die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten eine besondere Schwierigkeit: Einerseits zeigen zahlreiche Studien der letzten Jahrzehnte oft gravierende Nachteile oder zumindest fehlende therapeutische Vorteile durch die Gabe von Erythrozytenkonzentraten. Andererseits ist aus pathophysiologischer Sicht anzunehmen, dass bei der im Rahmen eines ARDS bestehenden Gefahr der

Gewebehypoxie durch die Transfusion von Erythrozyten eine Verbesserung der Oxygenierung erzielt werden könnte.

Da eine evidenzbasierte Grundlage für das richtige Transfusionsmanagement bei diesen Patienten dennoch fehlt, sahen wir die Durchführung der vorliegenden Arbeit als indiziert an, um einen Anhalt dafür zu bekommen, ob das für andere Patientenkollektive empfohlene restriktive Transfusionsmanagement auch bei Patienten mit einem ARDS sinnvoll einsetzbar ist. Wir evaluierten daher retrospektiv Daten von all denjenigen Patienten (n = 96), die zwischen 2008 und 2012 auf der interdisziplinär- operativen Intensivstation des Universitätsklinikums Leipzig mit der Hauptdiagnose eines akuten Lungenversagens behandelt wurden. Es handelte sich insgesamt um ein Kollektiv schwer kranker Patienten, bei dem die Gesamtlealität auf der Intensivstation bei 57,3 % lag. Von den eingeschlossenen Patienten litten 84,4 % an einem schweren bis sehr schweren ARDS. Bei der Untersuchung des Outcomes in Abhängigkeit von der durchschnittlichen Hämoglobinkonzentration über den gesamten intensivstationären Aufenthalt (< 8 g/dl versus ≥ 8 g/dl) ergaben sich folgende Resultate: Patienten mit einer niedrigeren durchschnittlichen Hämoglobinkonzentration (< 8 g/dl)

- hatten keine höhere Letalität auf der Intensivstation,
- hatten keine längere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation,
- hatten keinen höheren Bedarf an organunterstützenden Maßnahmen und tendenziell sogar weniger Tage mit Katecholamintherapie und Dialyse,
- wurden an weniger Tagen antibiotisch behandelt,
- zeigten bei Vergleich der durchschnittlichen SAPS II- und SOFA-Scores keine Assoziation mit einer höheren Gesamtmorbidität und

- zeigten bei Vergleich physiologischer Transfusionstrigger keine vermehrten Hinweise auf eine Oxygenierungsstörung.

Gleichzeitig wurde das Outcome in Abhängigkeit von der kumulativen (< 5 versus ≥ 5 Erythrozytenkonzentrate über den gesamten Aufenthalt auf der Intensivstation) beziehungsweise der täglichen (durchschnittlich $< 0,3$ versus $\geq 0,3$ Erythrozytenkonzentrate pro Tag) Transfusionsmenge untersucht. Hierbei ergab sich aus den vorliegenden Daten: Patienten mit einem ARDS, die kumulativ beziehungsweise täglich eine höhere Menge an Transfusionen erhielten,

- hatten keine geringere Letalität, vielmehr stieg die Letalität sogar mit zunehmender täglicher „Transfusionsdosis“,
- waren insgesamt nicht seltener beziehungsweise kürzer auf eine Organunterstützung oder eine antibiotische Therapie angewiesen,
- zeigten insgesamt keine geringere Gesamtmorbidität bei Vergleich der durchschnittlichen SAPS II- und SOFA- Scores und
- zeigten anhand der Untersuchung physiologischer Transfusionstrigger keine Hinweise auf eine verbesserte Oxygenierung.

Insgesamt deuten unsere Resultate somit darauf hin, dass sich das Outcome von Patienten im akuten Lungenversagen durch eine niedrige Hämoglobinkonzentration von unter 8 g/dl nicht verschlechtert und dass gleichzeitig durch die großzügige Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei diesen Patienten kein therapeutischer Benefit zu erzielen ist.

Die Resultate unserer Arbeit sind durch das retrospektive Design, die geringe Patientenzahl bei einem insgesamt sehr heterogenen Kollektiv sowie durch die hohe

Morbidität und Letalität der eingeschlossenen Patienten nur bedingt verwertbar. Bezüglich „harter“ Outcome-Parameter wie einer Beeinflussung der Letalität konnte keine definitive Aussage getroffen werden. Zudem muss die eingeschränkte Beurteilbarkeit eines Transfusionsbedarfs anhand der als Transfusionstrigger empfohlenen Parameter beachtet werden. Durch die Kombination einer Vielzahl von untersuchten Parametern, die übereinstimmend keinen Nachteil durch eine niedrige Hämoglobinkonzentration und keinen Vorteil durch eine höhere Dosis an transfundierten Erythrozytenkonzentraten belegen, kann jedoch von einer gewissen Validität ausgegangen werden. Konsekutiv kann zumindest vorsichtig die folgende Aussage formuliert werden: Ein restriktives Transfusionsmanagement ist auch im akuten Lungenversagen wahrscheinlich sicher.

Falls demgegenüber in Ermangelung valider Forschungsdaten gegenwärtig bei Patienten im akuten Lungenversagen aus pathophysiologischen Überlegungen und ohne evidenzbasierte Grundlage fälschlicherweise zu liberal transfundiert wird, muss nicht nur von einer Gefährdung der Patienten, sondern auch von einer relevanten Ressourcenverschwendung ausgegangen werden. Nach unserer Auffassung sind daher multizentrische randomisiert-kontrollierte Studien, die ein restriktives mit einem liberalen Transfusionsmanagement an einem ausreichend großen Kollektiv von Patienten im akuten Lungenversagen vergleichen, dringend indiziert. Nach Möglichkeit wäre dabei angesichts der Hinweise darauf, dass der Transfusionsbedarf individualisiert betrachtet werden sollte, eine Differenzierung von Patienten nach Alter, Komorbiditäten, Schwere der Hypoxämie sowie gegebenenfalls weiteren Faktoren sinnvoll.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307: 2526–2533.
- 2 Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *The Lancet* 1967; 2: 319–323.
- 3 Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1994; 149: 818–824.
- 4 Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine* 2000; 342: 1334–1349.
- 5 Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *The Lancet* 2007; 369: 1553–1564.
- 6 Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, Barrett N, Blackwood B, Boyle A, Chee N, Connolly B, Dark P, Finney S, Salam A, Silversides J, Tarmey N, Wise MP, Boudouin SV. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ open respiratory research* 2019; 6: e000420.
- 7 Thomsen GE, Morris AH. Incidence of the adult respiratory distress syndrome in the state of Utah. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 965–971.
- 8 Villar J, Slutsky AS. The incidence of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 814–816.
- 9 Webster NR, Cohen AT, Nunn JF. Adult respiratory distress syndrome--how many cases in the UK? *Anaesthesia* 1988; 43: 923–926.
- 10 Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambrós A, Gandía F, Carriedo D, Mosteiro F, Basaldúa S, Fernández RL, Kacmarek RM. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive care medicine* 2011; 37: 1932–1941.
- 11 Linko R, Okkonen M, Pettilä V, Perttilä J, Parviainen I, Ruokonen E, Tenhunen J, Ala-Kokko T, Varpula T. Acute respiratory failure in intensive care units. FINNALI: a prospective cohort study. *Intensive care medicine* 2009; 35: 1352–1361.
- 12 Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002; 165: 443–448.

- 13 Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, Stern EJ, Hudson LD. Incidence and outcomes of acute lung injury. *The New England journal of medicine* 2005; 353: 1685–1693.
- 14 Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG, Bonde J. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999; 159: 1849–1861.
- 15 Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubenfeld G, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 2016; 315: 788–800.
- 16 Sigurdsson MI, Sigvaldason K, Gunnarsson TS, Moller A, Sigurdsson GH. Acute respiratory distress syndrome: nationwide changes in incidence, treatment and mortality over 23 years. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2013; 57: 37–45.
- 17 Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, Bion J, Romand J-A, Villar J, Thorsteinsson A, Damas P, Armaganidis A, Lemaire F. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive care medicine* 2004; 30: 51–61.
- 18 Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine* 2000; 342: 1301–1308.
- 19 Putensen C. Meta-analysis: Ventilation Strategies and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome and Acute Lung Injury. *Ann Intern Med* 2009; 151: 566.
- 20 Petrucci N, Feo C de. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013: CD003844.
- 21 Phoenix SI, Paravastu S, Columb M, Vincent J-L, Nirmalan M. Does a higher positive end expiratory pressure decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* 2009; 110: 1098–1105.
- 22 Oba Y, Thameem DM, Zaza T. High levels of PEEP may improve survival in acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis. *Respiratory medicine* 2009; 103: 1174–1181.
- 23 Santa Cruz R, Rojas JJ, Nervi R, Heredia R, Ciapponi A. High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients

- with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. The Cochrane database of systematic reviews 2013: CD009098.
- 24 Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, Stewart TE, Briel M, Talmor D, Mercat A, Richard J-CM, Carvalho CRR, Brower RG. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. The New England journal of medicine 2015; 372: 747–755.
 - 25 Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF, Hite RD, Harabin AL. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. The New England journal of medicine 2006; 354: 2564–2575.
 - 26 Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, Mann EE, McAuley DF, Marshall JC, Blackwood B, Fan E. Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. Intensive care medicine 2017; 43: 155–170.
 - 27 Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Beatmungsmedizin. S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz. (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-021l_S3_Invasive_Beatmung_2017-12.pdf), Zugriff: 01.04.2020.
 - 28 Beitler JR, Shaefi S, Montesi SB, Devlin A, Loring SH, Talmor D, Malhotra A. Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era: a meta-analysis. Intensive care medicine 2014; 40: 332–341.
 - 29 Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, Clavel M, Chatellier D, Jaber S, Rosselli S, Mancebo J, Sirodot M, Hilbert G, Bengler C, Richecoeur J, Gainnier M, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Girard R, Baboi L, Ayzac L. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. The New England journal of medicine 2013; 368: 2159–2168.
 - 30 Park SY, Kim HJ, Yoo KH, Park YB, Kim SW, Lee SJ, Kim EK, Kim JH, Kim YH, Moon J-Y, Min KH, Park SS, Lee J, Lee C-H, Park J, Byun MK, Lee SW, Rlee C, Jung JY, Sim YS. The efficacy and safety of prone positioning in adults patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of thoracic disease 2015; 7: 356–367.
 - 31 Bloomfield R, Noble DW, Sudlow A. Prone position for acute respiratory failure in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2015: CD008095.
 - 32 Sud S, Friedrich JO, Adhikari NKJ, Taccone P, Mancebo J, Polli F, Latini R, Pesenti A, Curley MAQ, Fernandez R, Chan M-C, Beuret P, Voggenreiter G, Sud M, Tognoni G, Gattinoni L, Guérin C. Effect of prone positioning during mechanical ventilation on mortality among patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne 2014; 186: E381-90.

- 33 World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MN_M_11.1_eng.pdf, Zugriff: 15.08.2019.
- 34 Vincent JL, Baron J-F, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, Meier-Hellmann A, Nollet G, Peres-Bota D. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002; 288: 1499–1507.
- 35 Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, MacIntyre NR, Shabot MM, Duh M-S, Shapiro MJ. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Critical care medicine* 2004; 32: 39–52.
- 36 Brophy DF, Harpe SE, Carl DE, Brophy GM. An Epidemiological Study of Anemia and Renal Dysfunction in Patients Admitted to ICUs across the United States. *Anemia* 2012; 2012: 938140.
- 37 Walsh TS, Lee RJ, Maciver CR, Garrioch M, Mackirdy F, Binning AR, Cole S, McClelland DB. Anemia during and at discharge from intensive care: the impact of restrictive blood transfusion practice. *Intensive care medicine* 2006; 32: 100–109.
- 38 Nguyen BV, Bota DP, Mélot C, Vincent J-L. Time course of hemoglobin concentrations in nonbleeding intensive care unit patients. *Critical care medicine* 2003; 31: 406–410.
- 39 Shander A, Goodnough LT, Javidroozi M, Auerbach M, Carson J, Ershler WB, Ghiglione M, Glaspy J, Lew I. Iron deficiency anemia--bridging the knowledge and practice gap. *Transfusion medicine reviews* 2014; 28: 156–166.
- 40 Rogers JT. Ferritin translation by interleukin-1 and interleukin-6: the role of sequences upstream of the start codons of the heavy and light subunit genes. *Blood* 1996; 87: 2525–2537.
- 41 Ludwiczek S, Aigner E, Theurl I, Weiss G. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood* 2003; 101: 4148–4154.
- 42 van Iperen CE, Gaillard CAJM, Kraaijenhagen RJ, Braam BG, Marx JJM, van de Wiel A. Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Critical care medicine* 2000; 28: 2773–2778.
- 43 Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Vanhaeverbeek M, Vincent J-L. Red blood cell rheology in sepsis. *Intensive care medicine* 2003; 29: 1052–1061.
- 44 Spahn DR, Leone BJ, Reves JG, Pasch T. Cardiovascular and coronary physiology of acute isovolemic hemodilution: a review of nonoxygen-carrying and oxygen-carrying solutions. *Anesthesia and analgesia* 1994; 78: 1000–1021.

- 45 Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M, Leung JM, Fisher DM, Murray WR, Toy P, Moore MA. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998; 279: 217–221.
- 46 van Woerkens EC, Trouwborst A, Duncker DJ, Koning MM, Boomsma F, Verdouw PD. Catecholamines and regional hemodynamics during isovolemic hemodilution in anesthetized pigs. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985) 1992; 72: 760–769.
- 47 Tsai AG, Intaglietta M. Evidence of flowmotion induced changes in local tissue oxygenation. *International journal of microcirculation, clinical and experimental* 1993; 12: 75–88.
- 48 Mirhashemi S, Messmer K, Arfors KE, Intaglietta M. Microcirculatory effects of normovolemic hemodilution in skeletal muscle. *International journal of microcirculation, clinical and experimental* 1987; 6: 359–369.
- 49 Lieberman JA, Weiskopf RB, Kelley SD, Feiner J, Noorani M, Leung J, Toy P, Viele M. Critical oxygen delivery in conscious humans is less than 7.3 ml O₂ x kg⁽⁻¹⁾ x min⁽⁻¹⁾. *Anesthesiology* 2000; 92: 407–413.
- 50 Levy PS, Kim SJ, Eckel PK, Chavez R, Ismail EF, Gould SA, Ramez Salem M, Crystal GJ. Limit to cardiac compensation during acute isovolemic hemodilution: influence of coronary stenosis. *The American journal of physiology* 1993; 265: H340-9.
- 51 Estafanous FG, Smith CE, Selim WM, Tarazi RC. Cardiovascular effects of acute normovolemic hemodilution in rats with disopyramide-induced myocardial depression. *Basic research in cardiology* 1990; 85: 227–236.
- 52 Morisaki H, Sibbald W, Martin C, Doig G, Inman K. Hyperdynamic sepsis depresses circulatory compensation to normovolemic anemia in conscious rats. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985) 1996; 80: 656–664.
- 53 Bloos FM, Morisaki HM, Neal AM, Martin CM, Ellis CG, Sibbald WJ, Pitt ML. Sepsis depresses the metabolic oxygen reserve of the coronary circulation in mature sheep. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1996; 153: 1577–1584.
- 54 Hung M, Besser M, Sharples LD, Nair SK, Klein AA. The prevalence and association with transfusion, intensive care unit stay and mortality of pre-operative anaemia in a cohort of cardiac surgery patients. *Anaesthesia* 2011; 66: 812–818.
- 55 Kim CJ, Connell H, McGeorge AD, Hu R. Prevalence of preoperative anaemia in patients having first-time cardiac surgery and its impact on clinical outcome. A retrospective observational study. *Perfusion* 2015; 30: 277–283.
- 56 Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, Khreiss M, Dahdaleh FS, Khavandi K, Sfeir PM, Soweid A, Hoballah JJ, Taher AT, Jamali FR. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2011; 378: 1396–1407.

- 57 Santo L de, Romano G, Della Corte A, Simone V de, Grimaldi F, Cotrufo M, Feo M de. Preoperative anemia in patients undergoing coronary artery bypass grafting predicts acute kidney injury. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2009; 138: 965–970.
- 58 Rasmussen L, Christensen S, Lenler-Petersen P, Johnsen SP. Anemia and 90-day mortality in COPD patients requiring invasive mechanical ventilation. *Clinical epidemiology* 2010; 3: 1–5.
- 59 Vincent J-L, Hajjar LA. What's new in transfusion policies? *Intensive care medicine* 2013; 39: 1002–1004.
- 60 Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *The New England journal of medicine* 1999; 340: 409–417.
- 61 Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, Nemo G, Dragert K, Beaupre L, Hildebrand K, Macaulay W, Lewis C, Cook DR, Dobbin G, Zakriya KJ, Apple FS, Horney RA, Magaziner J. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *The New England journal of medicine* 2011; 365: 2453–2462.
- 62 Hajjar LA, Vincent J-L, Galas FRBG, Nakamura RE, Silva CMP, Santos MH, Fukushima J, Kalil Filho R, Sierra DB, Lopes NH, Mauad T, Roquim AC, Sundin MR, Leão WC, Almeida JP, Pomerantzeff PM, Dallan LO, Jatene FB, Stolf NAG, Auler JOC. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 1559–1567.
- 63 Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, Johansson PI, Aneman A, Vang ML, Winding R, Nebrich L, Nibro HL, Rasmussen BS, Lauridsen JRM, Nielsen JS, Oldner A, Pettilä V, Cronhjort MB, Andersen LH, Pedersen UG, Reiter N, Wiis J, White JO, Russell L, Thornberg KJ, Hjortrup PB, Müller RG, Møller MH, Steensen M, Tjäder I, Kilsand K, Odeberg-Wernerman S, Sjøbø B, Bundgaard H, Thyø MA, Lodahl D, Mærkedahl R, Albeck C, Illum D, Kruse M, Winkel P, Perner A. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *The New England journal of medicine* 2014; 371: 1381–1391.
- 64 Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T, Gauvin F, Collet J-P, Toledano BJ, Robillard P, Joffe A, Biarent D, Meert K, Peters MJ. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *The New England journal of medicine* 2007; 356: 1609–1619.
- 65 Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Hall J, Belley-Cote E, Connolly K, Khanykin B, Gregory AJ, Médicis É de, McGuinness S, Royse A, Carrier FM, Young PJ, Villar JC, Grocott HP, Seeberger MD, Fremes S, Lellouche F, Syed S, Byrne K, Bagshaw SM, Hwang NC, Mehta C, Painter TW, Royse C, Verma S, Hare GMT, Cohen A,

- Thorpe KE, Jüni P, Shehata N. Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. *The New England journal of medicine* 2017; 377: 2133–2144.
- 66 Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, Reeves BC. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *The New England journal of medicine* 2015; 372: 997–1008.
 - 67 Palmieri TL, Holmes JH, Arnoldo B, Peck M, Potenza B, Cochran A, King BT, Dominic W, Cartotto R, Bhavsar D, Kemalyan N, Tredget E, Stapelberg F, Mozingo D, Friedman B, Greenhalgh DG, Taylor SL, Pollock BH. Transfusion Requirement in Burn Care Evaluation (TRIBE): A Multicenter Randomized Prospective Trial of Blood Transfusion in Major Burn Injury. *Annals of surgery* 2017; 266: 595–602.
 - 68 Parker MJ. Randomised trial of blood transfusion versus a restrictive transfusion policy after hip fracture surgery. *Injury* 2013; 44: 1916–1918.
 - 69 Walsh TS, Boyd JA, Watson D, Hope D, Lewis S, Krishan A, Forbes JF, Ramsay P, Pearse R, Wallis C, Cairns C, Cole S, Wyncoll D. Restrictive versus liberal transfusion strategies for older mechanically ventilated critically ill patients: a randomized pilot trial. *Critical care medicine* 2013; 41: 2354–2363.
 - 70 Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Critical care medicine* 2008; 36: 2667–2674.
 - 71 Glance LG, Dick AW, Mukamel DB, Fleming FJ, Zollo RA, Wissler R, Salloum R, Meredith UW, Osler TM. Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2011; 114: 283–292.
 - 72 Bernard AC, Davenport DL, Chang PK, Vaughan TB, Zwischenberger JB. Intraoperative transfusion of 1 U to 2 U packed red blood cells is associated with increased 30-day mortality, surgical-site infection, pneumonia, and sepsis in general surgery patients. *Journal of the American College of Surgeons* 2009; 208: 931-7, 937.e1-2; discussion 938-9.
 - 73 Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2016/2017. Auswertungen der Meldungen von schwerwiegenden Reaktionen und Zwischenfällen nach §63 i AMG.
<https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/haemovigilanz/publikationen/haemovigilanz-bericht-2016-2017.pdf>, Zugriff: 19.08.2019.
 - 74 Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten.
https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf, Zugriff: 19.08.2019.
 - 75 Gajic O, Rana R, Winters JL, Yilmaz M, Mendez JL, Rickman OB, O'Byrne MM, Evenson LK, Malinchoc M, DeGoey SR, Afessa B, Hubmayr RD, Moore SB. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case-

- control study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2007; 176: 886–891.
- 76 Kopko PM, Popovsky MA. Pulmonary injury from transfusion-related acute lung injury. *Clinics in chest medicine* 2004; 25: 105–111.
 - 77 El Kenz H, van der Linden P. Transfusion-related acute lung injury. *European journal of anaesthesiology* 2014; 31: 345–350.
 - 78 Rana R, Fernández-Pérez ER, Khan SA, Rana S, Winters JL, Lesnick TG, Moore SB, Gajic O. Transfusion-related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients: a retrospective study. *Transfusion* 2006; 46: 1478–1483.
 - 79 Silliman CC, McLaughlin NJD. Transfusion-related acute lung injury. *Blood reviews* 2006; 20: 139–159.
 - 80 Toy P, Popovsky MA, Abraham E, Ambruso DR, Holness LG, Kopko PM, McFarland JG, Nathens AB, Silliman CC, Stroncek D. Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Critical care medicine* 2005; 33: 721–726.
 - 81 Goldman M, Webert KE, Arnold DM, Freedman J, Hannon J, Blajchman MA. Proceedings of a consensus conference: towards an understanding of TRALI. *Transfusion medicine reviews* 2005; 19: 2–31.
 - 82 Vlaar APJ, Wolthuis EK, Hofstra JJ, Roelofs JJTH, Boon L, Schultz MJ, Lutter R, Juffermans NP. Mechanical ventilation aggravates transfusion-related acute lung injury induced by MHC-I class antibodies. *Intensive care medicine* 2010; 36: 879–887.
 - 83 Popovsky MA. Transfusion and the lung: circulatory overload and acute lung injury. *Vox sanguinis* 2004; 87 Suppl 2: 62–65.
 - 84 Li G, Rachmale S, Kojicic M, Shahjehan K, Malinchoc M, Kor DJ, Gajic O. Incidence and transfusion risk factors for transfusion-associated circulatory overload among medical intensive care unit patients. *Transfusion* 2011; 51: 338–343.
 - 85 U.S. Food and Drug Administration. Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion: Annual Summary for FY2016. <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProblem/TransfusionDonationFatalities/UCM598243.pdf>, Zugriff: 19.08.2019.
 - 86 Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood reviews* 2007; 21: 327–348.
 - 87 Raghavan M, Marik PE. Anemia, allogenic blood transfusion, and immunomodulation in the critically ill. *Chest* 2005; 127: 295–307.
 - 88 Opelz G, Sengar DP, Mickey MR, Terasaki PI. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplantation proceedings* 1973; 5: 253–259.

- 89 Remy KE, Hall MW, Cholette J, Juffermans NP, Nicol K, Doctor A, Blumberg N, Spinella PC, Norris PJ, Dahmer MK, Muszynski JA. Mechanisms of red blood cell transfusion-related immunomodulation. *Transfusion* 2018; 58: 804–815.
- 90 Youssef LA, Spitalnik SL. Transfusion-related immunomodulation: a reappraisal. *Current opinion in hematology* 2017; 24: 551–557.
- 91 Gantt CL. Red blood cells for cancer patients. *The Lancet* 1981; 2: 363.
- 92 Vamvakas EC, Blajchman MA. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? *Blood* 2001; 97: 1180–1195.
- 93 Edna TH, Bjerkeset T. Association between blood transfusion and infection in injured patients. *The Journal of trauma* 1992; 33: 659–661.
- 94 Vamvakas EC. WBC-containing allogeneic blood transfusion and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion* 2003; 43: 963–973.
- 95 Hébert PC, Fergusson DA. Evaluation of a universal leukoreduction program in Canada. *Vox sanguinis* 2002; 83 Suppl 1: 207–209.
- 96 Vincent J-L, Sakr Y, Sprung C, Harboe S, Damas P. Are blood transfusions associated with greater mortality rates? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients study. *Anesthesiology* 2008; 108: 31–39.
- 97 Thomson A, Farmer S, Hofmann A, Isbister J, Shander A. Patient blood management - a new paradigm for transfusion medicine? *ISBT Science Series* 2009; 4: 423–435.
- 98 Shander A, Javidroozi M, Lobel G. Patient Blood Management in the Intensive Care Unit. *Transfusion medicine reviews* 2017; 31: 264–271.
- 99 Goodnough LT, Shander A. Blood management. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2007; 131: 695–701.
- 100 Gombotz H, Zacharowski K, Spahn DR (Hrsg. 2016). *Patient Blood Management*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2016.
- 101 Society for the Advancement of Blood Management. Administrative and Clinical Standards for Patient Blood Management Programs. 4th Edition. <https://www.sabm.org/publications/>, Zugriff: 19.08.2019.
- 102 Gross I, Seifert B, Hofmann A, Spahn DR. Patient blood management in cardiac surgery results in fewer transfusions and better outcome. *Transfusion* 2015; 55: 1075–1081.
- 103 Leahy MF, Hofmann A, Towler S, Trentino KM, Burrows SA, Swain SG, Hamdorf J, Gallagher T, Koay A, Geelhoed GC, Farmer SL. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion* 2017; 57: 1347–1358.

- 104 Rineau E, Chaudet A, Chassier C, Bizot P, Lasocki S. Implementing a blood management protocol during the entire perioperative period allows a reduction in transfusion rate in major orthopedic surgery: a before-after study. *Transfusion* 2016; 56: 673–681.
- 105 Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi D, Doree C, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016; 10: CD002042.
- 106 Palmieri TL, Holmes JH, Arnoldo B, Peck M, Potenza B, Cochran A, King BT, Dominic W, Cartotto R, Bhavsar D, Kemalyan N, Tredget E, Stapelberg F, Mazingo D, Friedman B, Greenhalgh DG, Taylor SL, Pollock BH. Transfusion Requirement in Burn Care Evaluation (TRIBE): A Multicenter Randomized Prospective Trial of Blood Transfusion in Major Burn Injury. *Annals of surgery* 2017; 266: 595–602.
- 107 Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerf B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche J-D, Coopersmith C, Backer DP de, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, van der Poll T, Vincent J-L, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive care medicine* 2017; 43: 304–377.
- 108 ProCESS Investigators. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *The New England journal of medicine* 2014; 370: 1683–1693.
- 109 Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, Holcomb JB, Illloh O, Kaplan LJ, Katz LM, Rao SV, Roback JD, Shander A, Tobian AAR, Weinstein R, Swinton McLaughlin LG, Djulbegovic B. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. *Ann Intern Med* 2012; 157: 49–58.
- 110 Hébert PC, Blajchman MA, Cook DJ, Yetisir E, Wells G, Marshall J, Schweitzer I. Do blood transfusions improve outcomes related to mechanical ventilation? *Chest* 2001; 119: 1850–1857.
- 111 Taylor RW, O'Brien J, Trottier SJ, Manganaro L, Cytron M, Lesko MF, Arnzen K, Cappadoro C, Fu M, Plisco MS, Sadaka FG, Veremakis C. Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients. *Critical care medicine* 2006; 34: 2302-8; quiz 2309.
- 112 Shah DM, Gottlieb ME, Rahm RL, Stratton HH, Barie PS, Paloski WH, Newell JC. Failure of red blood cell transfusion to increase oxygen transport or mixed venous PO₂ in injured patients. *The Journal of trauma* 1982; 22: 741–746.

- 113 Fitzgerald RD, Martin CM, Dietz GE, Doig GS, Potter RF, Sibbald WJ. Transfusing red blood cells stored in citrate phosphate dextrose adenine-1 for 28 days fails to improve tissue oxygenation in rats. *Critical care medicine* 1997; 25: 726–732.
- 114 Fernandes CJ, Akamine N, Marco FV de, Souza JA de, Lagudis S, Knobel E. Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Critical care (London, England)* 2001; 5: 362–367.
- 115 Babineau TJ, Dzik WH, Borlase BC, Baxter JK, Bistrian BR, Benotti PN. Reevaluation of current transfusion practices in patients in surgical intensive care units. *American journal of surgery* 1992; 164: 22–25.
- 116 Ronco JJ, Phang PT, Walley KR, Wiggs B, Fenwick JC, Russell JA. Oxygen consumption is independent of changes in oxygen delivery in severe adult respiratory distress syndrome. *The American review of respiratory disease* 1991; 143: 1267–1273.
- 117 Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. Major problems in clinical surgery 1964; 1: 1–85.
- 118 Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *The British journal of surgery* 1973; 60: 646–649.
- 119 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine* 1985; 13: 818–829.
- 120 Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270: 2957–2963.
- 121 Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, Mendonça A de, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine* 1996; 22: 707–710.
- 122 Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307: 2526–2533.
- 123 Karagiannidis C, Windisch W. Epidemiologie und Mortalität der Herz- und Lungenersatzverfahren in Deutschland zwischen 2007 und 2014. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2016; 111: 556–559.
- 124 Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). ELSO Guidelines for Adult Respiratory Failure.
https://www.else.org/Portals/0/ELSO%20Guidelines%20For%20Adult%20Respiratory%20Failure%201_4.pdf, Zugriff: 27.04.2020.

- 125 Piagnerelli M, Vincent J-L. Role of iron in anaemic critically ill patients: it's time to investigate! *Critical care (London, England)* 2004; 8: 306–307.
- 126 Hébert PC, Wells G, Marshall J, Martin C, Tweeddale M, Pagliarello G, Blajchman M. Transfusion requirements in critical care. A pilot study. Canadian Critical Care Trials Group. *JAMA* 1995; 273: 1439–1444.
- 127 Vincent J-L. Which carries the biggest risk: Anaemia or blood transfusion? *Transfusion clinique et biologique : journal de la Societe francaise de transfusion sanguine* 2015; 22: 148–150.
- 128 Third European Consensus Conference in Intensive Care Medicine. Tissue hypoxia: How to detect, how to correct, how to prevent. Société de Réanimation de Langue Française. The American Thoracic Society. European Society of Intensive Care Medicine. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1996; 154: 1573–1578.
- 129 Nielsen ND, Martin-Loeches I, Wentowski C. The Effects of red Blood Cell Transfusion on Tissue Oxygenation and the Microcirculation in the Intensive Care Unit: A Systematic Review. *Transfusion medicine reviews* 2017; 31: 205–222.
- 130 Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *The New England journal of medicine* 2014; 371: 2309–2319.
- 131 Jeppesen JB, Mortensen C, Bendtsen F, Møller S. Lactate metabolism in chronic liver disease. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 2013; 73: 293–299.
- 132 Madias NE. Lactic acidosis. *Kidney international* 1986; 29: 752–774.
- 133 Levy B, Desebbe O, Montemont C, Gibot S. Increased aerobic glycolysis through beta2 stimulation is a common mechanism involved in lactate formation during shock states. *Shock (Augusta, Ga.)* 2008; 30: 417–421.
- 134 Suetrong B, Walley KR. Lactic Acidosis in Sepsis: It's Not All Anaerobic: Implications for Diagnosis and Management. *Chest* 2016; 149: 252–261.
- 135 Taylor DJ, Faragher EB, Evanson JM. Inflammatory cytokines stimulate glucose uptake and glycolysis but reduce glucose oxidation in human dermal fibroblasts in vitro. *Circulatory shock* 1992; 37: 105–110.
- 136 Levraut J, Ciebiera JP, Chave S, Rabary O, Jambou P, Carles M, Grimaud D. Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1998; 157: 1021–1026.
- 137 Bakker J, Nijsten MW, Jansen TC. Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. *Annals of intensive care* 2013; 3: 12.
- 138 Kraut JA, Madias NE. Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiologic approach. *Nature reviews. Nephrology* 2012; 8: 589–601.

- 139 Steudel W, Hurford WE, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: basic biology and clinical applications. *Anesthesiology* 1999; 91: 1090–1121.
- 140 Nee PA, Bonney S, Madden P, Overfield J. Transfusion of stored red blood cells in critical illness: impact on tissue oxygenation. *JICS* 2010: 240–244.
- 141 Sakr Y, Chierago M, Piagnerelli M, Verdant C, Dubois M-J, Koch M, Creteur J, Gullo A, Vincent J-L, Backer D de. Microvascular response to red blood cell transfusion in patients with severe sepsis. *Critical care medicine* 2007; 35: 1639–1644.
- 142 Weinberg JA, MacLennan PA, Vandromme-Cusick MJ, Angotti JM, Magnotti LJ, Kerby JD, Rue LW, Barnum SR, Patel RP. Microvascular response to red blood cell transfusion in trauma patients. *Shock (Augusta, Ga.)* 2012; 37: 276–281.
- 143 Weinberg JA, MacLennan PA, Vandromme-Cusick MJ, Magnotti LJ, Kerby JD, Rue LW, Angotti JM, Garrett CA, Hendrick LE, Croce MA, Fabian TC, Barnum SR, Patel RP. The deleterious effect of red blood cell storage on microvascular response to transfusion. *The journal of trauma and acute care surgery* 2013; 75: 807–812.
- 144 Mazza BF, Machado FR, Mazza DD, Hassmann V. Evaluation of blood transfusion effects on mixed venous oxygen saturation and lactate levels in patients with SIRS/sepsis. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* 2005; 60: 311–316.
- 145 Kopterides P, Theodorakopoulou M, Nikitas N, Ilias I, Vassiliadi DA, Orfanos SE, Tsangaris I, Maniatis NA, Tsantes AE, Travlou A, Dimitriadis G, Armaganidis A, Ungerstedt U, Dimopoulou I. Red blood cell transfusion affects microdialysis-assessed interstitial lactate/pyruvate ratio in critically ill patients with late sepsis. *Intensive care medicine* 2012; 38: 1843–1850.
- 146 Donati A, Damiani E, Luchetti M, Domizi R, Scorcella C, Carsetti A, Gabbanelli V, Carletti P, Bencivenga R, Vink H, Adrario E, Piagnerelli M, Gabrielli A, Pelaia P, Ince C. Microcirculatory effects of the transfusion of leukodepleted or non-leukodepleted red blood cells in patients with sepsis: a pilot study. *Critical care (London, England)* 2014; 18: R33.
- 147 Sadaka F, Aggu-Sher R, Krause K, O'Brien J, Armbrrecht ES, Taylor RW. The effect of red blood cell transfusion on tissue oxygenation and microcirculation in severe septic patients. *Annals of intensive care* 2011; 1: 46.
- 148 Dhabangi A, Ainomugisha B, Cserti-Gazdewich C, Ddungu H, Kyeyune D, Musisi E, Opoka R, Stowell CP, Dzik WH. Effect of Transfusion of Red Blood Cells With Longer vs Shorter Storage Duration on Elevated Blood Lactate Levels in Children With Severe Anemia: The TOTAL Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314: 2514–2523.
- 149 Walsh TS, McArdle F, McLellan SA, Maciver C, Maginnis M, Prescott RJ, McClelland DB. Does the storage time of transfused red blood cells influence regional or global indexes of tissue oxygenation in anemic critically ill patients? *Critical care medicine* 2004; 32: 364–371.

- 150 Creteur J, Neves AP, Vincent J-L. Near-infrared spectroscopy technique to evaluate the effects of red blood cell transfusion on tissue oxygenation. *Critical care* (London, England) 2009; 13 Suppl 5: S11.
- 151 Schlager O, Gschwandtner ME, Willfort-Ehringer A, Kurz M, Mueller M, Koppensteiner R, Heinz G. Transcutaneous oxygen tension monitoring in critically ill patients receiving packed red blood cells. *Journal of critical care* 2014; 29: 1057–1062.
- 152 Mung'ayi V, Sharif T, Odaba DS. Blood transfusion and oxygen extraction ratio in patients admitted to the general intensive care unit: A quasi experimental study. *African Journal of Emergency Medicine* 2014; 4: 66–70.
- 153 Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993; 269: 3024–3029.
- 154 Silverman HJ, Tuma P. Gastric tonometry in patients with sepsis. Effects of dobutamine infusions and packed red blood cell transfusions. *Chest* 1992; 102: 184–188.
- 155 Apstein CS, Dennis RC, Briggs L, Vogel WM, Frazer J, Valeri CR. Effect of erythrocyte storage and oxyhemoglobin affinity changes on cardiac function. *The American journal of physiology* 1985; 248: H508-15.
- 156 Fischer DJ, Torrence NJ, Sprung RJ, Spence DM. Determination of erythrocyte deformability and its correlation to cellular ATP release using microbore tubing with diameters that approximate resistance vessels in vivo. *The Analyst* 2003; 128: 1163–1168.
- 157 Luk CS, Gray-Statchuk LA, Cepinkas G, Chin-Yee IH. WBC reduction reduces storage-associated RBC adhesion to human vascular endothelial cells under conditions of continuous flow in vitro. *Transfusion* 2003; 43: 151–156.
- 158 Racek J, Herynková R, Holecek V, Jerábek Z, Sláma V. Influence of antioxidants on the quality of stored blood. *Vox sanguinis* 1997; 72: 16–19.
- 159 Brunskill SJ, Wilkinson KL, Doree C, Trivella M, Stanworth S. Transfusion of fresher versus older red blood cells for all conditions. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015: CD010801.
- 160 Lacroix J, Hébert PC, Fergusson DA, Tinmouth A, Cook DJ, Marshall JC, Clayton L, McIntyre L, Callum J, Turgeon AF, Blajchman MA, Walsh TS, Stanworth SJ, Campbell H, Capellier G, Tiberghien P, Bardiaux L, van de Watering L, van der Meer NJ, Sabri E, Vo D. Age of transfused blood in critically ill adults. *The New England journal of medicine* 2015; 372: 1410–1418.
- 161 Cooper HA, Rao SV, Greenberg MD, Rumsey MP, McKenzie M, Alcorn KW, Panza JA. Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction (the CRIT Randomized Pilot Study). *The American journal of cardiology* 2011; 108: 1108–1111.

- 162 Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, Chaitman B, Kelsey SF, Triulzi DJ, Srinivas V, Menegus MA, Marroquin OC, Rao SV, Noveck H, Passano E, Hardison RM, Smitherman T, Vagaonescu T, Wimmer NJ, Williams DO. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *American heart journal* 2013; 165: 964-971.e1.
- 163 Almeida JP de, Vincent J-L, Galas FRBG, Almeida EPM de, Fukushima JT, Osawa EA, Bergamin F, Park CL, Nakamura RE, Fonseca SMR, Cutait G, Alves JI, Bazan M, Vieira S, Sandrini ACV, Palomba H, Ribeiro U, Crippa A, Dalloglio M, Diz MdPE, Kalil Filho R, Auler JOC, Rhodes A, Hajjar LA. Transfusion requirements in surgical oncology patients: a prospective, randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2015; 122: 29–38.
- 164 Wu W-C, Smith TS, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Uttley G, Mor V, Sharma SC, Vezeridis M, Khuri SF, Friedmann PD. Operative blood loss, blood transfusion, and 30-day mortality in older patients after major noncardiac surgery. *Annals of surgery* 2010; 252: 11–17.
- 165 Park DW, Chun B-C, Kwon S-S, Yoon YK, Choi WS, Sohn JW, Peck KR, Kim YS, Choi YH, Choi JY, Kim SI, Eom JS, Kim HY, Cheong HJ, Song YG, Choi HJ, Kim JM, Kim MJ. Red blood cell transfusions are associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a propensity-matched analysis*. *Critical care medicine* 2012; 40: 3140–3145.
- 166 Jeffrey L Carson MD. Myocardial Ischemia and Transfusion: A Pilot, Multi-centre, Open-label Randomized Controlled Trial of Two Commonly Used Transfusion Strategies in Patients With Myocardial Infarction.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02619136>, Zugriff: 27.04.2020.

7 Anlagen

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Gruppenzuordnung der eingeschlossenen Patienten nach mittlerer Hämoglobinkonzentration sowie nach kumulativer und täglicher Transfusionsdosis	22
Abb. 2 Anteil an Patienten mit/ ohne Anämie bei Aufnahme in den definierten Patientengruppen.....	34
Abb. 3 Anteil an Patienten mit schwerem ARDS in den definierten Patientengruppen	35
Abb. 4 Tage ohne Organunterstützung/ Antibiose in Abhängigkeit von der mittleren Hämoglobinkonzentration	39
Abb. 5 Intensivmedizinische Risikoscores- Darstellung der Werte bei Aufnahme im Vergleich zu den Durchschnittswerten über den gesamten stationären Verlauf in Abhängigkeit von der mittleren Hämoglobinkonzentration	40
Abb. 6 Vergleich der Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit von der kumulativen beziehungsweise der täglichen Transfusionsmenge	42
Abb. 7 Tage ohne Organunterstützung/ Antibiose in Abhängigkeit von der kumulativen Transfusionsmenge	43
Abb. 8 Intensivmedizinische Risikoscores- Darstellung der Werte bei Aufnahme im Vergleich zu den Durchschnittswerten über den gesamten stationären Verlauf in Abhängigkeit von der kumulativen Transfusionsmenge	44
Abb. 9 Assoziation zwischen zunehmender täglicher Transfusionsmenge und Letalität.....	47
Abb. 10 Tage ohne Organunterstützung/ Antibiose in Abhängigkeit von der täglichen Transfusionsmenge.....	48
Abb. 11 Intensivmedizinische Risikoscores- Darstellung der Werte bei Aufnahme im Vergleich zu den Durchschnittswerten über den gesamten stationären Verlauf in Abhängigkeit von der täglichen Transfusionsmenge.....	49

7.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Diagnosekriterien des Acute Respiratory Distress Syndrome nach der Berlin- Definition (modifiziert)	2
Tab. 2 Physiologische Transfusionstrigger: klinische Symptome, die bei laborchemisch gesicherter Anämie und bei erhaltener Normovolämie auf eine anämische Hypoxie hinweisen können (modifiziert)	12
Tab. 3 Demographische Daten der eingeschlossenen Patienten	28
Tab. 4 Krankheitsschwere der eingeschlossenen Patienten	30
Tab. 5 Transfusionsmenge bei den eingeschlossenen Patienten	31
Tab. 6 Gruppenzuordnung der Patienten je nach durchschnittlicher Hämoglobinkonzentration sowie nach kumulativer und täglicher Transfusionsmenge	32
Tab. 7 Vergleich der Anzahl an Patienten mit (schwerer) Anämie bei Aufnahme in den definierten Patientengruppen und der Hämoglobinkonzentrationen bei Aufnahme	34
Tab. 8 Vergleich der Anteile an Patienten mit schwerem und sehr schwerem ARDS und Vergleich des Horowitzquotienten bei Aufnahme in den definierten Patientengruppen	36
Tab. 9 Vergleich der intensivmedizinischen Risikoscores bei Aufnahme in den definierten Patientengruppen	37
Tab. 10 Letalität, Aufenthaltsdauer und Tage ohne Organunterstützung in Abhängigkeit von der durchschnittlichen Hämoglobinkonzentration	39
Tab. 11 Krankheitsschwere und Anzahl neu auftretender Organdysfunktionen in Abhängigkeit von der durchschnittlichen Hämoglobinkonzentration	40
Tab. 12 Oxygenierungsparameter in Abhängigkeit von der durchschnittlichen Hämoglobinkonzentration	41
Tab. 13 Letalität, Aufenthaltsdauer und Tage ohne Organunterstützung in Abhängigkeit von der kumulativen Transfusionsmenge	43
Tab. 14 Krankheitsschwere, neu auftretende Organdysfunktionen und nosokomiale Infektionen in Abhängigkeit von der kumulativen Transfusionsmenge	44
Tab. 15 Oxygenierungsparameter in Abhängigkeit von der kumulativen Transfusionsmenge	45
Tab. 16 Letalität in Abhängigkeit von der täglichen Transfusionsmenge	46
Tab. 17 Letalität und Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit von zunehmender täglicher Transfusionsmenge	47
Tab. 18 Aufenthaltsdauer und Tage ohne Organunterstützung in Abhängigkeit von der täglichen Transfusionsmenge	48
Tab. 19 Krankheitsschwere in Abhängigkeit von der kumulativen Transfusionsmenge	49
Tab. 20 Oxygenierungsparameter in Abhängigkeit von der täglichen Transfusionsmenge	50

8 Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

.....

Datum

.....

Unterschrift

9 Danksagung

Diese Dissertation zu schreiben war nur mit Hilfe der Unterstützung der Menschen möglich, denen ich im Folgenden danken möchte:

Vielen Dank an den Leiter der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Leipzig, Professor Dr. med. Sebastian Stehr, sowie an den ehemaligen Klinikdirektor, Professor Dr. med. Udo X. Kaisers, für die Möglichkeit als Doktorandin zu arbeiten, den vertrauensvollen Zugang zu Patientendaten und die wertvollen Erfahrungen, die ich als Studentin in dieser Abteilung sammeln konnte.

Ganz besonders herzlich danke ich meinem Doktorvater PD Dr. med. Sven Laudi, der mich trotz aller Schwierigkeiten dabei unterstützt hat, diese Arbeit durchzuführen und zu vollenden und durch dessen Erfahrung, Wissen und konstruktive Kritik ich in den letzten Jahren sehr viel gelernt habe. Vielen vielen Dank!

Mareike Fell, meiner lieben Freundin und ehemaligen Kommilitonin, danke ich für ihre selbstlose Bereitschaft mir jederzeit mit guten Ratschlägen, Geduld und vielen Tipps zur Seite zu stehen.

Unendlich dankbar bin ich Moshik Shlezinger, ohne dessen Unterstützung in jeder nur möglichen Weise und ohne dessen unermüdliche Motivation es so viel schwieriger gewesen wäre, diese Arbeit zu schreiben.